

10/758,253

PTO 06-2825

CY=EP DATE=19921209 KIND=A1
PN=517 591

NEW OXAZOLE DERIVATIVES AND PREPARATION THEREOF
[NOUVEAUX DERIVES DE L'OXAZOLE ET LEUR PREPARATION]

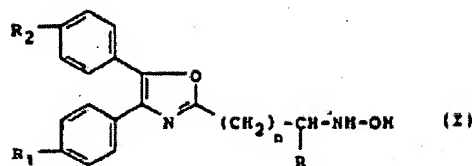
MICHEL BARREAU, et al.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
Washington, D.C. March 2006

Translated by: FLS, Inc.

PUBLICATION COUNTRY	(19):	EP
DOCUMENT NUMBER	(11):	0 517 591
DOCUMENT KIND	(12):	A1
APPLICATION NUMBER	(21):	92401527.4
DATE OF FILING	(22):	19920604
ADDITION TO	(61):	
INTERNATIONAL CLASSIFICATION	(51):	C 07 D 263/32; A 61 K 31/42
PRIORITY	(30):	June 6, 1991 FR 9106847
INVENTORS	(72):	Barreau, Michel; Kryvenko, Michel; Lavergne, Marc Pierre; Techer, Auguste
APPLICANT	(71):	LABORATOIRE ROGER BELLON
DESIGNATED CONTRACTING STATES	(81):	PT
TITLE	(54):	NEW OXAZOLE DERIVATIVES AND PREPARATION THEREOF
FOREIGN TITLE	[54A]:	NOUVEAUX DERIVES DE L'OXAZOLE ET LEUR PRÉPARATION

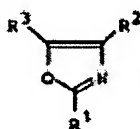
This invention relates to new oxazole derivatives having the /2*
 following general formula:



wherein:

R is a hydrogen atom or an alkyl radical containing 1 or 2 carbon atoms, R₁ and R₂ are identical or different and represent hydrogen or halogen atoms or alkyloxy radicals with an alkyl part containing 1 to 4 carbon atoms in straight or branched chain and n equal to 3 to 6, and their salts, their isomers if they exist, and any pharmaceutical compositions containing them.

Patent application GB 1 206 403 described oxazole derivatives having the following general formula:



wherein R² and R³ are identical or different and represent aryl radicals which may be substituted, and R¹ is a saturated or unsaturated aliphatic acid radical containing 2 to 6 carbon atoms, and their salts, esters, and amides or corresponding hydroxamic acids.

These products have an anti-inflammatory activity.

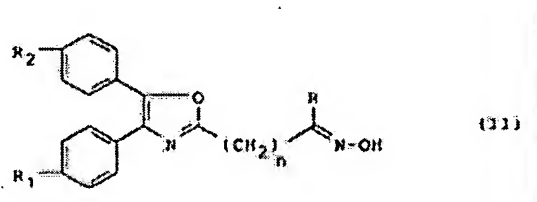
The products as claimed in the invention are intermediates for

* Numbers in the margin indicate pagination in the foreign text.

preparing new antagonists of the effects of leukotriene B₄ and of 5-lipoxygenase, and in addition, some of these for which n equals 5 or 6 also demonstrate an antagonistic action against the effects of leukotriene B₄.

In the general Formula (I), when radicals R₁ and/or R₂ represent halogen atoms, they can be chosen from among fluorine, chlorine or bromine atoms. Preferably they represent the chlorine atom. The symbol n is between 3 and 6 inclusive, but preferably n will be chosen as equal to 4 or 5.

The hydroxylamine derivative having general Formula (I) can be obtained by reducing the oxime having the following general formula:

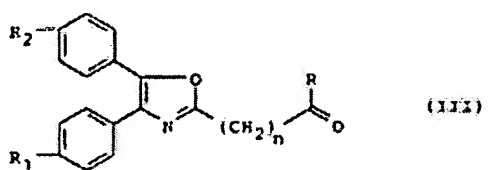


wherein R₁, R₂, R and n are defined as above.

The reaction is brought about with known methods which do not affect the rest of the molecule. Advantageously, the method described by G.W. Gribble et al. in Synthesis, 856 (1977) can be used in an acetic medium using a reducing agent, such as for example an alkaline cyanohydridoborate, at a temperature between 5 and 50°C.

The reduction can also be accomplished using the methods /3
described by I.D.M. Herscheid et al., Tet. Lett. 51, 5143 (1978) or by M.W. Tijhuis et al., in Synthesis, 890 (1980).

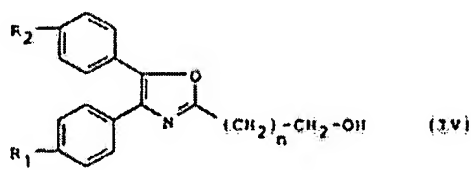
The oxime having general Formula (II) can be prepared by the action of hydroxylamine on the corresponding ketone having the following general formula:



wherein R_1 , R_2 , R and n are defined as above.

The reaction is generally carried out by the action of hydroxylamine hydrochloride in the presence of a base, such as for example sodium, a carbonate or a nitrated base (pyridine) in a hydroalcoholic medium (aqueous ethanol) at a temperature between 20 and 80°C inclusive.

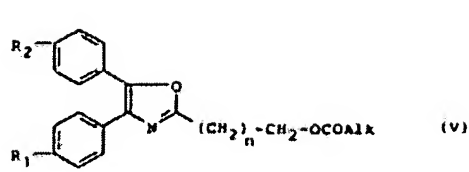
The ketone of general Formula (III) in which R is a hydrogen atom may be obtained by oxidation of the corresponding alcohol having general formula:



wherein R_1 , R_2 , R and n are defined as above.

The oxidation can be carried out using any known method which does not affect the rest of the molecule. In particular, pyridinium chlorochromate can be used in a chlorinated solvent (methylene chloride for example) at a temperature between 0 and 20°C.

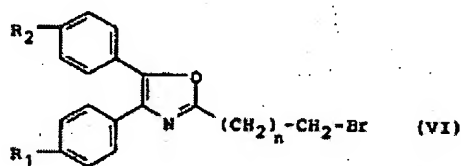
The alcohol having general Formula (IV) can be prepared by saponification of the ester having the following general formula:



where R_1 , R_2 and n are defined as above and Alk is an alkyl radical containing one to four carbon atoms in a straight or branched chain. Saponification is carried out in an alcohol medium (methanol, ethanol), at a temperature close to 20°C , by the action of concentrated ammonia, diluted sodium or an alkaline carbonate.

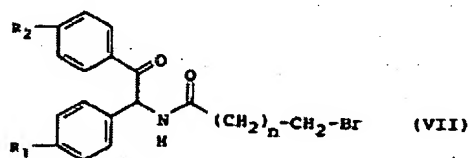
The ester having general Formula (V) can be obtained from a brominated derivative having the following general formula:

/4



by the action of an alkaline acetate in acetic medium.

The brominated derivative of general Formula (VI) can be obtained by cyclization of the ketoamide having general formula:

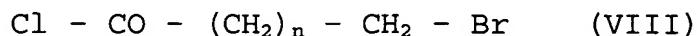


where R_1 , R_2 and n are defined as above.

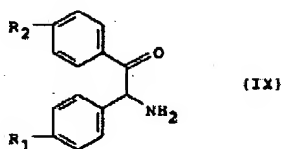
A dehydrating agent such as for example phosphorous oxychloride, thionyl chloride, phosphorus tribromide, or chlorosulfonic acid should

be used, or an arylsulfochloride (benzenesulfonyl chloride, tosyl chloride) in pyridine. The reaction is carried out with or without solvent at a temperature between 5 and 150°C inclusive. When working in a solvent, the latter can advantageously be selected from among cyclohexane, aromatic solvents (toluene) or chlorinated solvents (methylene chloride, dichloroethyl-1,2 ethane).

The brominated derivative having general formula (VII) can be obtained by the action of the chloride of the acid having general formula:



wherein n is defined as above, on the hydrochloride of the aminoketone having the following general formula:



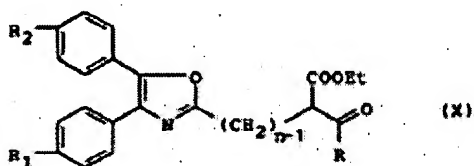
wherein R₁ and R₂ are defined as above.

The reaction is generally carried out in the presence of an excess of chloride of acid having the general Formula (VIII), and nitrated organic base such as pyridine or tertiary amine (triethylamine, N-methylmorpholine or N,N-dimethylaniline for example) or an alkaline carbonate. It would be advantageous to work in a chlorinated solvent (chloroform, methylene chloride), an ether (ethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxy-1,2 ethane) or an aliphatic or aromatic hydrochloride, at a temperature between 5 and 120°C inclusive.

The hydrochloride of the aminoketone of general Formula (IX) can be prepared using the methods described by:

- G. Drefahl et al., Ann. Chem, 589, 82 (1954) and J. Prakt. Chem., 32, 307 (1966);
- M.J. Hatch et al., J. Am. Chem. Soc., 75, 38 (1953);
- H.O. House et al., J. Org. Chem., 28, 307 (1963); or as described below in the examples.

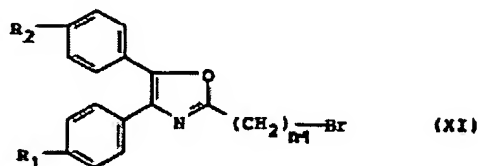
The ketone having general Formula (III) for which R is an alkyl /5 radical, can be prepared from a beta-ketoester having the following general formula:



wherein R₁, R₂, R and n are defined as above.

The reaction is carried out in an acid medium (Hydrochloric acid for example) at a temperature between 30 and 150°C inclusive.

The beta keto-ester having general Formula (X) can be prepared by the action of ethyl acetyl acetate on a bromoated derivative having the following general formula:



wherein R_1 , R_2 , R and n are defined as above.

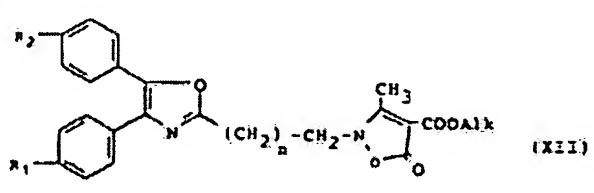
The reaction is generally carried out in a solvent such as dimethyl formamide from the sodium derivative of ethyl acetyl acetate at a temperature between 30 and 110°C inclusive.

The brominated derivative having general Formula (XI) can be prepared by analogy with preparation of the brominated derivative having general Formula (VI).

The derivatives of hydroxylamine having general Formula (I) for which R is a hydrogen atom can also be obtained by alkylation of the sodium salt of alkyl methyl-3 hydroxy-5 isoxazolecarboxylate-4 followed by acid hydrolysis using the procedure of G. DOLESCHALL, Tet. Lett., 28, 2993 (1987) using an oxazole derivative having general Formula (VI).

The condensation of the isoxazolecarboxylate-4 derivative on the product having general Formula (VI) is carried out in an organic solvent such as an amide (dimethyl formamide for example), dimethyl sulfoxide, dimethylacetamide or N-methylpyrrolidone in the presence of potassium iodide for example at a temperature between 50 and 150°C inclusive.

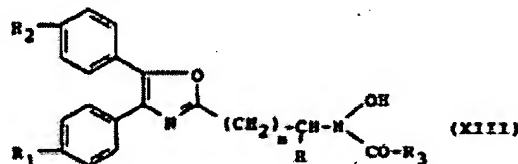
Acid hydrolysis of the product obtained in this manner, having general formula:



wherein R_1 , R_2 , R and n are defined as above and Alk represents a straight or branched alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms, is

carried out advantageously in solution with a concentrated acetic-acid/hydrochloric acid mixture at a temperature between 90° and the reflux temperature of the reaction mixture.

The products as claimed in the invention are intermediate for /6 preparation of oxazole derivatives of general formula:



in which R, R₁, R₂ and n are defined as for general Formula (I), and R₃ represents an amino or alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms in a straight or branched chain.

As claimed in the invention, the oxazole derivatives of general Formula (XIII) can be prepared from hydroxylamine of general Formula (I) or from its salt, either by action of an alkaline cyanate or by acylation by means of a reactive derivative of an acid of general formula:



in which R₃ is defined as above.

Treatment by alkaline cyanate leads to oxazole derivatives of general Formula (XIII) for which R₃ is an amino radical. Preferably potassium cyanate in a hydroorganic medium is used, for example a water-tetrahydrofuran mixture at a temperature between 20°C and the reflux temperature of the reaction mixture.

Acylation leads to oxazole derivatives for which R_3 is an alkyl radical, it can be done by any known method which does not affect the remainder of the molecule, especially by the corresponding acid chloride in the presence of a base [(diluted alkaline base (for example potassium carbonate) or nitrated organic base (tertiary organic base such as for example triethylamine) at a temperature between 0 and 150°C in an chlorinated organic solvent (methylene chloride for example) or an ether (tetrahydrofuran or dioxane for example), in an ester (ethyl acetate or isopropyl) or in a ketone (acetone butanone, for example). It is likewise possible to use an anhydride in solution in the corresponding acid at a temperature between 5 and 150°C or possibly in the presence of a chlorinated solvent, of an ether (dioxane), pyridine, or in an aqueous medium in the presence of a mineral base, then to liberate the hydroxy radical by treatment by a base in a hydroalcoholic medium. Advantageously it is carried out in the presence of ammonia in a hydromethanolic medium at a temperature near 20°C.

The products as claimed in the invention and products of general Formula (XIII) which the former yield, can be purified by crystallization or by chromatography.

If need be, the isomers of the products as claimed in the invention can be separated according to conventional methods which do not change the remainder of the molecule. For example they can be separated by chromatography on a chiral column.

The products as claimed in this invention can be transformed into addition salts with acids according to conventional methods. Examples of

addition salts with acid are salts formed with mineral acids (hydrochlorides, borohydrates, sulfates, nitrates, phosphates) or with organic acids (succinates, fumarates, tartrates, oxalates, acetates, propionates, maleates, citrates, methane sulfonates, p. toluene sulfonates, isethionates, or with substitution derivatives of these compounds).

The products of general Formula (XIII) can be transformed into metal salts using methods known in the art. These salts can be obtained by the action of a strong metal base on a product as claimed in the invention in the appropriate solvent. The salt formed precipitates after possible concentration of its solution, it is separated by filtration, decantation or lyophilization. Examples of pharmaceutically acceptable salts can be salts with alkaline metals (sodium, potassium, lithium).

The derivatives of oxazole as claimed in the invention are especially interesting in that they lead to products with an action which is antagonistic to the effects of leukotriene B₄ and inhibitory to the action of 5-lipoxygenase.

Moreover, the products of general Formula (I) also exhibit inhibitory effects on 5-lipoxygenase and certain ones also have an action antagonistic to leukotriene B₄.

Leukotriene B₄ is a powerful mediator of inflammation which is formed following biotransformation of arachidonic acid by 5-lipoxygenase. It contributes especially to phenomena such as chemotactism, cellular activation, enzyme exocytosis and is likewise involved in immunologic and tissue disorders. Since anti-inflammatories do not necessarily

/7

have this activity, the products as claimed in the invention are of special interest in treatment of conditions in which this mediator plays a part.

The inhibitory property relative to 5-lipoxygenase has been measured with a sonicator of the "rat basophil leukemia of type I" (RBL) using a technique inspired by M.M. Steinhoff et al., Biochem. Biophysica Acta, 618, 28 (1980) and B.A. Jakshik, J. Biol. Chem. 257, 5346 (1982) and/or on PMN (polynuclear) of rats originating from a peritoneal extrudate using a technique inspired by H. Safahayhi et al., Biochem. Pharmacol., 34, 2691 (1985).

In these techniques the products as claimed in the invention have been shown to be active at concentrations between 300 and 600 nM (Cl_{50}).

The affinity for leukotriene B_4 receptors has been demonstrated by measuring their effect relative to binding to leukotriene B_4 tritiated on human blood neutrophils according to a technique inspired by H.H. LIN et al., Prostaglandins, 28 837 (1984). In this technique the tested products have been shown to be active at K_i values less than 500 nM (Cl_{50}).

Moreover the products as claimed in the invention and products of general Formula (XIII) are of interest due to the fact of their low toxicity. The toxicity (DL_{50}) for mice is between 500 mg/kg and values exceeding 1 g/kg orally.

The following nonrestrictive examples illustrate this invention.

Example 1

a) Ethyl {[bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl}-2 dihydro-2,5 methyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 can be prepared as follows:

According to the process described by G. DOLESCHALL, 44 g of the sodium salt of ethyl methyl-3 hydroxy-5 isoxazolecarboxylate-4 in suspension in 220 cm³ of dimethylformamide with 97 g of bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 (bromo-6 hexyl)-2 oxazole and 2 g of potassium iodide are heated with stirring for 20 hours at 105°C. After cooling, the solution containing sodium bromide in suspension is poured into 1 liter of water. The mixture is extracted with 500 cm³ of ethyl acetate. The organic phase is separated by decanting, washed 4 times with 100 cm³ of a saturated aqueous sodium bicarbonate solution, 3 times with 100 cm³ water and twice with 100 cm³ of a saturated aqueous sodium chloride solution. After drying on magnesium sulfate, the solution is evaporated at reduced pressure (5.2 kPa). The residue is chromatographed on a column with an inside diameter of 4.4 cm, containing 300 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done, collecting the fractions of 250 cm³, by 2 liters of diisopropyl oxide, then by 1 liter of a mixture of diisopropyl oxide-ethyl acetate mixture (80-20 by volume) and finally by 3 liters of diisopropyl oxide-ethyl acetate mixture (50-50 by volume). The fractions of the last eluant mixture are combined and concentrated dry. This yields 101 g (86%) ethyl {[bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl}-2 dihydro-2,5 methyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 in the form of a yellowish oil used directly in the next reaction.

RMN spectrum of the proton (200 MHz, CDCl_3 , δ in ppm J in Hz):

1.32 (t, $J=7$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$);

2.47 (s, $-\text{CH}_3$)

2.78 (t, $J=7$, $-\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2-$)

3.78 (2s, $-\text{OCH}_3$)

3.83 (t, $J=7$, $-\text{CH}_2\text{N}<$);

4.27 (q, $J=7$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)

b) 101 g ethyl{[bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl}-2 dihydro-2,5 methyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 in solution in 190 cm^3 pure acetic acid with 380 cm^3 6N hydrochloride acid are heated with stirring for 20 hours at 95°C .

The mixture is then reduced to 60°C and concentrated to dryness under reduced pressure (5.2 kPa). The residue is dissolved in 1 liter of water and the solution washed with 0.5 liter of diethyl oxide. 200 cm^3 of twice normal sodium hydroxide is added to the decanted aqueous solution and the latter is extracted 3 times with 200 cm^3 diethyl oxide. The combined esterified extracts are washed with 100 cm^3 of a saturated sodium chloride solution, dried on magnesium sulfate, filtered and the solvent evaporated. The residue, in solution in 100 cm^3 dichloromethane, is salified by addition of 14 g anhydrous oxalic acid. The solution is concentrated to dryness under reduced pressure (5.2 kPa). The resulting solid, extracted by 300 cm^3 ethyl acetate, is dehydrated, washed with 200 cm^3 of diethyl oxide, and dried. This yields 52 g (56%) of the acid oxalate of N-{[bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl} hydroxylamine, in the form of a white powder melting at 122°C .

/8

Bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 (bromo-6 hexyl)-2 oxazole can be prepared as follows:

223 g of bis(methoxy-4 phenyl)-1,2 (bromo-7 heptanamido)-2 ethanone in 430 cm³ toluene with 222 g of phosphorus oxychloride are heated with stirring for 4 hours at 80° C. After concentration at reduced pressure (6 kPa) 500 cm³ of ice water are added to the residue and it is stirred with 1 liter of diethyl oxide. The organic phase is decanted, washed by 3 times 300 cm³ of water, 2 times 100 cm³ of a saturated sodium bicarbonate solution, 2 times 100 cm³ of a saturated sodium chloride solution, dried on magnesium sulfate, filtered and concentrated to dryness at reduced pressure (5.2 kPa). The residue is chromatographed on a column with a diameter of 4.4 cm³, containing 300 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done by 2 liters of diisopropyl oxide, collecting the 200 cm³ fractions. The fractions between 0.5 and 2 liters are concentrated to dryness. This yields 184.5 g of (86%) of bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 (bromo-6 hexyl)-2 oxazole in the form of a yellowish oil used directly in the next reaction.

RMN spectrum of the proton (200 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz):

2.84 (t, J=7.5, -N=C-CH₂-)

3.42 (t, J=7, -CH₂Br);

3.82 (2s, -OCH₃).

Bis(methoxy-4 phenyl)-1,2 (bromo-7 heptanamido)-2 ethanone can be prepared as follows:

A solution of 99 g of pyridine in 125 cm³ of dichloromethane is added in 2 hours to a suspension, cooled to 5°C and stirred, of amino-

2 bis(methoxy-4 phenyl)-1,2 ethanone chlorhydrate (obtained according to G. DREFAHL and M. HARTMAN, Ann. Chem. 589, 82-90 (1954) in 600 cm³ of dichloromethane containing 119.5 g of bromo-7 heptanoic acid chloride (prepared according to R.C. ELDERFIELD et al. Croat. Chem Acta, 35, 85-91 (1963)). The mixture is stirred for 20 hours at ambient temperature. 150 cm³ of water are added, the organic phase washed with 2 times 100 cm³ normal hydrochloric acid, then water (2 times 60 cm³) is decanted. Drying is done on magnesium sulfate, followed by filtration and the solvent is evaporated at reduced pressure (0.2 kPa). This yields 223 g (96%) of bis(methoxy-4 phenyl)-1,2 (bromo-7 heptanamido)-2 ethanone in the form of a yellowish oil used directly in the next reaction.

RMN spectrum of the proton (200 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz):

2.22 (t, J=7.5, O=C-CH₂-);

3.34 (t, J=7, -CH₂-Br);

3.71 and 3.79 (2s, two -OCH₃);

6.47 (d, J=7, -CO-CH-N);

7.05 (d, J=7, -CONH-).

Example 2

N-{[bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl} hydroxylamine is prepared according to the conditions defined in Example 1. 17.5 g of ethyl {[bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl}-2 dihydro-2,5 methyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 are treated in 100 cm³ of acetic acid by 66 cm³ of 6N hydrochloric acid. Concentration to dryness is done. After treatment the raw product of the reaction is purified by chromatography on a column with a diameter of 3 cm, containing 80 g of silica gel (50

to 200 μ). Elution is done, collecting the 100 cm^3 fractions, by 2.3 liters of a diisopropyl oxide-methanol mixture (95-5 by volume). The fractions between 1 and 2.3 liters are concentrated to dryness under reduced pressure (0.2 kPa), This yields 8.2 g (64%) of N-{[bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl} hydroxylamine in the form of a colorless liquid.

RMN spectrum of the proton (200 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz):

2.85 (t, J=7.5, -N=C-CH₂-);

2.96 (t, J=7, >N-CH₂-)

3.84 (s, two -OCH₃)

4 to 4.8 (mf, -OH)

Ethyl {[bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl}-2 dihydro-2,5 methyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 can be prepared according to Example 1.

From 34.5 g of bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 (bromo-5 pentyl)-2 oxazole, 16 g of the sodium salt of ethyl methyl-3 hydroxy-5 isoxazolecarboxylate-4 and 0.8 g of potassium iodide in 200 cm^3 of dimethyl formamide, treatment yields a viscous residue. It is chromatographed on a column with a diameter of 3.8 cm, containing 90 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done, collecting the 150 cm^3 fraction, by 1.5 liters of a mixture of diisopropyl oxide-ethyl acetate mixture (50-50 by volume), then by 2.1 liters of ethyl acetate mixture. The combined fractions of the last eluant are concentrated to 130 cm^3 and 300 cm^3 of diisopropyl oxide are added. The resulting precipitate is dehydrated and dried, yielding 19 g (45%) of ethyl {[bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl}-2 dihydro-2,5 methyl-

/9

3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 in the form of white crystals melting at 127°C.

Bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 (bromo-5 pentyl)-2 oxazole can be prepared under the conditions of Example 1.

37.5 g of bis(methoxy-4 phenyl)-1,2 (bromo-6 hexanamido)-2 ethanone, 135 cm³ of toluene and 38 g of phosphorus oxychloride are heated. After treatments, 34.5g (96%) of bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 (bromo-5 pentyl)-2 oxazole in the form of a viscous oil used directly in the next stage are isolated.

RMN spectrum of the proton (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz):

2.82 (t, J=7.5, N=C-CH₂-)

3.41 (t, J=7, -CH₂-BR)

3.79 (s, two -OCH₃)

Bis(methoxy-4 phenyl)-1,2 (bromo-6 hexanamido)-2 ethanone can be prepared as in Example 1.

From 64.6 g of amino-2 bis(methoxy-4 phenyl)-1,2 ethanone chlorhydrate (obtained according to G. DREFAHL and M. HARTMAN, Ann. Chem., 589, 82-90 (1954)) in 250 cm³ of dichloromethane containing 47 g of bromo-6 hexanoic acid chloride, a solution of 41.5 g of pyridine in 50 cm³ of dichloromethane is added in 50 minutes. The mixture is stirred for 20 hours at ambient temperature. 60 cm³ of water are added, the organic phase washed with 2 times 50 cm³ normal hydrochloric acid, then water (2 times 30 cm³) is decanted. Drying is done on magnesium sulfate, followed by filtration and the solvent is evaporated at reduced pressure (0.2 kPa). The solid residue is recrystallized in a mixture of 80 cm³ of

isopropanol and 1300 cm³ of diisopropyl oxide. This yields 84.9 g (90%) of bis(methoxy-4 phenyl)-1,2 (bromo-7-hexanamido)-2 ethanone in the form of white crystals melting at 93°C.

Example 3

The acid oxalate of N-{[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl} hydroxylamine can be prepared according to the conditions defined in Example 1.

11 g of ethyl {[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl}-2 dihydro-2,5 methyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 in 20 cm³ acetic acid are treated by 40 cm³ of 6N hydrochloric acid. Concentration to dryness is done. After treatment, the raw reaction product is purified by chromatography on a column with a diameter of 2 cm, containing 50 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done, collecting the 25 cm³ fractions, by 0.75 liter of a diisopropyl oxide-ethyl acetate mixture (50-50 by volume). The fractions between 0.25 and 0.75 liter are concentrated to dryness under reduced pressure (0.2 kPa). This yields 6g of a pale yellow oil. A solution of 1.35 g of oxalic acid in 20 cm³ of ethyl acetate are added to the preceding solution in 30 cm³ of ethyl acetate. The expected salt is precipitated by addition of 100 cm³ of diisopropyl oxide. The solid is dehydrated and dried. This yields 5 g (50%) of the acid oxalate of N-{[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl} hydroxylamine in the form of white crystals melting at 165°C.

Ethyl {[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl}-2 dihydro-2,5 methyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 can be prepared according to Example 1.

From 13.5 g of bis(chloro-4 phenyl)-4,5 (bromo-6 hexyl)-2 oxazole, 6 g of the sodium salt of ethyl methyl-3 hydroxy-5 isoxazolecarboxylate-4 and 1 g of potassium iodide in 80 cm³ of dimethylformamide. The reaction product is recrystallized in 150 cm³ of isopropyl acetate. The yield is 11 g (68%) of a white powder melting at 115°C.

Bis(chloro-4 phenyl)-4,5 (bromo-6 hexyl)-2 oxazole can be prepared as follows:

18 g of bis(chloro-4 phenyl)-1,2 (bromo-7 heptanamido)-2 ethanone in solution in 150 cm³ toluene and 12.8 g of phosphorus trichloride are heated with stirring for 4 hours at 90° C. At ambient temperature, 150 cm³ of ethyl acetate, 150 cm³ of water and 100 cm³ of 2N sodium hydroxide solution are added. The organic phase is stirred and decanted. It is washed by 3 times 50 cm³ of water, 40 cm³ of a saturated sodium chloride solution, dried on magnesium sulfate, filtered and concentrated at reduced pressure (5.2 kPa). The reaction product is chromatographed on a column with a diameter of 3 cm, containing 100 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done by 0.8 liter of a mixture of diisopropyl oxide-hexane (50-50 by volume), collecting the 50 cm³ fractions. The fractions between 0.5 and 0.8 liters are concentrated to dryness under reduced pressure (0.2 kPa). The resulting oily residue crystallizes in 100 cm³ of petroleum ether. This yields 13.5 g (78%) of white crystals melting at 30°C.

Bis(chloro-4 phenyl)-1,2 (bromo-7 heptanamido)-2 ethanone can be prepared according to Example 1.

From 15.8 g of amino-2 bis(chloro-4 phenyl)-1,2 ethanone chlorhydrate (obtained according to G. DREFAHL et al., Ann. Chem. 589,

82-90 (1954)) in 100 cm³ of dichloromethane containing 12 g of bromo-7 heptanoic acid chloride, 10 g of pyridine in 12 cm³ of dichloromethane /10 are added. The resulting solid residue is extracted and crystallized in 200 cm³ of diisopropyl oxide. 19 g (80%) of white crystals melting at 98°C are isolated.

Example 4

The acid oxalate of N-{[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl} hydroxylamine can be prepared as follows:

10 g ethyl {[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl}-2 dihydro-2,5 methyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 in solution in 50 cm³ pure acetic acid with 100 cm³ 6N hydrochloride acid are heated with stirring for 16 hours at 120°C. The mixture is then reduced to 60°C and concentrated to dryness under reduced pressure (5.2 kPa). The residue is dissolved in 0.1 liter of water and the solution washed with 0.1 liter of diethyl oxide. 10 cm³ of 5N sodium hydroxide is added to the decanted aqueous solution and the latter is extracted with 2 times 50 cm³ diethyl oxide. The combined esterified extracts are washed with 50 cm³ of a saturated sodium chloride solution, dried on magnesium sulfate, filtered and the solvent evaporated. The residue in solution in 100 cm³ diethyl oxide, is salified by addition of a solution of 2 g of oxalic acid in 20 cm³ of ethyl acetate. The salt obtained is dehydrated and recrystallized in 100 cm³ ethanol. This yields 5.5 g (60%) of the acid oxalate of N-{[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl} hydroxylamine in the form of white crystals melting at 145°C.

Ethyl { [bis(chloro-4 phenyl) -4,5 oxazolyl-2] -5 pentyl } -2 dihydro-2,5 methyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 can be prepared according to Example 1. 8 g of the sodium salt of ethyl methyl-3 hydroxy-5 isoxazolecarboxylate-4 in suspension in 100 cm³ of dimethyl formamide with 15 g of bis(chloro-4 phenyl) -4,5 (bromo-5 pentyl) -2 oxazole and 1 g of potassium iodide are heated with stirring. The resulting reaction product is recrystallized in 100 cm³ of isopropyl acetate, yielding 10 g (55%) of a white powder melting at 128°C.

Bis(chloro-4 phenyl) -4,5 (bromo-6 pentyl) -2 oxazole can be prepared as follows:

17 g of bis(chloro-4 phenyl) -1,2 (bromo-6 hexanamido) -2 ethanone in 100 cm³ toluene and 14.2 g of phosphorus tribromide are heated with stirring for 3 hours at 110° C. At ambient temperature, 100 cm³ of diethyl oxide and 100 cm³ of 2N sodium hydroxide solution are added. The organic phase is stirred for 0.5 hour and decanted. It is washed by 3 times 50 cm³ of water, 40 cm³ of a saturated sodium chloride solution, dried on magnesium sulfate, filtered and concentrated at reduced pressure (5.2 kPa). The resulting oily residue crystallizes in 100 cm³ of diisopropyl oxide. This yields 15 g (92%) of white crystals melting at 92°C.

Bis(chloro-4 phenyl) -1,2 (bromo-7 hexanamido) -2 ethanone can be prepared according to Example 1:

From 15 g of amino-2 bis(chloro-4 phenyl) -1,2 ethanone chlorhydrate in 100 cm³ of dichloromethane containing 11.8 g of bromo-7 hexanoic acid chloride, 10 g of pyridine in 10 cm³ of dichloromethane are added. The solid residue is recrystallized in 150 cm³ of diisopropyl oxide. 17.5 g

(80%) of white crystals melting at 105°C are isolated.

Example 5

The acid oxalate of N-[diphenyl-4,5 oxazolyl-2)-5 pentyl] hydroxylamine can be prepared according to the conditions defined in Example 1:

18.6 g of ethyl [(diphenyl)-4,5 oxazolyl-2)-5 pentyl]-2 dihydro-2,5 methyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 are treated in solution in 40 cm³ pure acetic acid with 80 cm³ of 6N hydrochloric acid. The reaction product is extracted as in Example 1. The residue in solution in 150 cm³ dichloromethane is salified by addition of 3.1 g of anhydrous oxalic acid. The resulting solid is dehydrated and dried. This yields 10.65 g (64%) of the acid oxalate of N-[(diphenyl-4,5 oxazolyl-2)-5 pentyl] hydroxylamine, in the form of a white powder melting at 139°C.

Ethyl [(diphenyl-4,5 oxazolyl-2)-5 pentyl]-2 dihydro-2,5 methyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 can be prepared according to Example 1:

13.6 g of the sodium salt of ethyl methyl-3 hydroxy-5 isoxazolecarboxylate-4 in 70 cm³ of dimethyl formamide with 25.2 g of diphenyl-4,5 (bromo-6 pentyl)-2 oxazole and 0.7 g of potassium iodide are heated with stirring for 20 hours at 105°C. After treatment, the resulting product is chromatographed on a column with a diameter of 4.4 cm, containing 260 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done, collecting the fractions of 250 cm³, by 5 liters of a mixture of diisopropyl oxide-ethyl acetate (80-20 by volume), then by 4.5 liters of a mixture of equal parts (vol/vol) of diisopropyl oxide and ethyl acetate. The fractions of the last mixture are concentrated to dryness. This yields 18.6 g (59%) ethyl [(diphenyl-4,5

oxazolyl-2]-5 pentyl]-2 dihydro-2,5 methyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 in the form of a yellowish oil used directly in the next reaction. /11

RMN spectrum of the proton (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz):

1.35 (t, $J=7.5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$);

2.55 (s, $-\text{CH}_3$);

2.87 (t, $J=7$, $\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2-$);

3.89 (t, $J=7$), $-\text{CH}_2-\text{N}$);

4.31 (t, $J=7$, $-\text{COOCH}_2-\text{CH}_3$).

Diphenyl-4,5 (bromo-6 pentyl)-2 oxazole can be prepared according to Example 1.

50.5 g of diphenyl-1,2 (bromo-7 hexanamido)-2 ethanone in solution in 130 cm^3 toluene with 42.2 g of phosphorus tribromide are heated with stirring for 4 hours at 110°C . After treatment, the reaction product is chromatographed on a column with a diameter of 4.4 cm, containing 200 g. of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done, collecting the fractions of 300 cm^3 , by 3 liters of hexane, then by 4.5 liters of a mixture of diisopropyl oxide-hexane (10-90 by volume). The combined fractions of the last eluant mixture are concentrated to dryness under reduced pressure (5.2 kPa). This yields 25.3 g (52%) diphenyl-4,5 (bromo-6 pentyl)-2 oxazole in the form of a yellowish oil used directly in the next reaction.

RMN spectrum of the proton (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz):

2.9 (t, $J=7.5$, $\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2-$);

3.45 (t, $J=7$, $-\text{CH}_2-\text{Br}$).

Diphenyl-1,2 (bromo-6 hexanamido)-2 ethanone can be prepared as in Example 1.

From 12.9 g of amino-2 diphenyl-1,2 ethanone chlorhydrate in 63 cm³ of dichloromethane containing 11.7 g of bromo-6 hexanoic acid chloride, 10.3 g of pyridine in 13 cm³ of dichloromethane are added. The product after treatment is recrystallized in 100 cm³ of diisopropyl oxide. This yields 15.1 g (74%) of white crystals melting at 92°C.

Example 6

According to Example 7 below, N-{[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl} hydroxylamine (R,S) can be prepared as follows:

A mixture of 11 g of bis(chloro-4 phenyl)-4,5 (bromo-4 butyl)-2oxazole in solution in 30 cm³ of dimethylformamide and of the sodium-containing derivative of ethyl acetylacetate obtained from 7.5 g of ethyl acetylacetate in 40 cm³ of dimethylformamide, 1.4 g of sodium hydride at 50% and 0.1 g potassium iodide is heated. The reaction product is chromatographed on a column with a diameter of 3.8 cm, containing 200 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done with 3.6 liters of a mixture of equal parts of diisopropyl oxide and hexane, collecting the 200 cm³ fractions. The fractions between 1.6 and 3.6 liters are concentrated to dryness. This yields 8.2 g of a yellowish oil. The latter is heated in 90 cm³ of 5N hydrochloric acid and 45 cm³ of acetic acid. The reaction product is chromatographed on a column with a diameter of 3 cm, containing 120 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done by 1.5 liters of diisopropyl oxide, collecting the 100 cm³ fraction. The fractions between 0.6 and 1.5 liters are concentrated to dryness. This yields 6.2 g (89%) of a colorless oil. The latter is dissolved in 70 cm³ of ethanol, a solution of 2.7 g of hydroxylamine chlorhydrate in 6 cm³

water, and 6.6 g pyridine is added. This mixture with heated for 6 hours with reflux. After treatment the yield is 6.4 g of a pale yellow oil. The latter is dissolved in 70 cm³ of acetic acid and 1.4 g of sodium cyanoborohydride are added. The reaction product is chromatographed on a column with a diameter of 2 cm, containing 35 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done by 0.3 of diisopropyl oxide, then by 1.1 liters of a mixture of diisopropyl oxide-methanol (98-2 by volume), collecting the 100 cm³ fractions. The concentration of the fractions of this last mixture to dryness yields 5.7 g (90%) of N-{[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl} hydroxylamine (R,S) in the form of white crystals melting at 90°C.

Bis(chloro-4 phenyl)-4,5 (bromo-6 butyl)-2 oxazole can be prepared according to the conditions in Example 7.

11.2 g of pyridine in 12 cm³ of dichloromethane are added to a suspension of 20 g of amino-2 bis(chloro-4 phenyl)-1,2 ethanone chlorhydrate in 150 cm³ of dichloromethane containing 13.5 g of bromo-7 pentanoyl chloride. The resulting solid residue is recrystallized in 75 cm³ of diisopropyl oxide. 20 g (71%) of bis(chloro-4 phenyl)-1,2 (bromo-6 pentanamido)-2 ethanone, white crystals melting at 102°C, are isolated.

20 g of bis(chloro-4 phenyl)-1,2 (bromo-6 pentanamido)-2 ethanone are heated with stirring for 4 hours at 90°C in 150 cm³ toluene with 14.5 g of phosphorus tribromide. At ambient temperature, 100 g of ice, 150 cm³ of diethyl oxide, and 100 cm³ of 2N sodium hydroxide solution are added to the residue. The organic phase is stirred for 0.5 hour and decanted. It is washed by 3 times 50 cm³ of water, 40 cm³ of a saturated sodium chloride

solution, dried on magnesium sulfate, filtered and concentrated at reduced pressure (5.2 kPa). The reaction product is chromatographed on a column¹² with a diameter of 3.8 cm, containing 200 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done with 1.8 liter of a mixture of diisopropyl oxide-hexane (50-50 by volume), collecting the 150 cm³ fractions. The fractions between 0.6 and 1.8 liters are concentrated to dryness under reduced pressure (5.2 kPa). The solid residue is recrystallized in 100 cm³ of hexane. This yields 11 g (57%) of bis (chloro-4 phenyl)-4,5 (bromo-4 butyl)-2 oxazole, in the form of a yellow powder melting at 79°C.

Example 7

The acid oxalate of N-{[bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl} hydroxylamine (R,S) can be prepared as follows:

A solution of 9.9 g of [bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-7 hydroxyimino-2 heptane is stirred into 110 cm³ acetic acid at 10°C and 2.1 g of sodium cyanoborohydride are added in 20 minutes. After 2 hours at this temperature, the mixture is treated by 200 g of ice and 200 cm³ of 10N sodium hydroxide solution, then extracted with 2 times 200 cm³ of diethyl oxide. The combined organic phases are washed by 4 times 50 cm³ of water, 40 cm³ of a saturated sodium chloride solution, and dried on magnesium sulfate. The solvent is evaporated at reduced pressure (5.2 kPa). The evaporation residue is chromatographed on a column with a diameter of 2 cm, containing 100 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done by a mixture of diisopropyl oxide-methanol (98-2 by volume), then by 1.4 liters of a mixture of diisopropyl oxide-methanol (95-5 by volume), collecting the 100 cm³ fractions. Evaporation of the fractions of this latter mixture

yields 7.7 g (85%) of N-{[bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl} hydroxylamine (R,S) in the form of a viscous colorless oil.

0.3 g oxalic acid are added to a stirred solution of 1.4 g of the derivative of hydroxylamine obtained above in 40 cm³ dichloromethane. The resulting solution is concentrated under reduced pressure (5.2 kPa), then the solid residue dissolved in 50 cm³ of ethyl acetate. The salt formed is precipitated from its solution in ethyl acetate by adding 100 cm³ diisopropyl oxide. The solid is dehydrated and dried. This yields 1.4 g (82%) of the acid oxalate acid of N-{[bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl} hydroxylamine (R,S) in the form of a white crystalline powder melting at 90°C.

[Bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-7 hydroxyimino-2 heptane can be prepared as follows:

21 g of pyridine in 25 cm³ of dichloromethane are added to a suspension of 36.7 g of amino-2 bis(methoxy-4 phenyl)-1,2 ethanone chlorhydrate in 250 cm³ of dichloromethane containing 23.8 g of bromo-7 pentanoyl chloride according to the conditions defined in Example 1, and 47.2 g of a brownish oil are isolated. The latter is dissolved in 250 cm³ of toluene, and treated by 49 g of phosphorus oxychloride. The resulting reaction product is chromatographed on a column with a diameter of 5.8 cm, containing 400 g of silica gel (50 to 200 µ). Elution is done with 2.5 liters of diisopropyl oxide, collecting the 250 cm³ fractions. The fractions between 1 and 2.5 liters are concentrated to dryness under reduced pressure (5.2 kPa). This yields 33 g (75%) of bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 (bromo-4 butyl)-2 oxazole in the form of a yellowish oil.

RMN spectrum of the proton (200 MHz, CDCl_3 , δ in ppm and J in Hz):

2.89 (t, $J=7.5$, $-\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2-$);

3.47 (t, $J=7.5$, $-\text{CH}_2-\text{Br}$);

3.84 (s, two, OCH_3-).

14 g of the oxazole obtained above is dissolved in 30 cm^3 of dimethylformamide and the solution added to the sodium-containing derivative of ethyl acetylacetate obtained from 10 g of ethyl acetylacetate in 40 cm^3 of dimethylformamide and 1.9 g of sodium hydride at 50%. 0.1 g potassium iodide is added to the mixture and heating is done for 10 hours at 80°C. At ambient temperature dilution is done with 150 cm^3 of ice water, extraction takes place with 2 times 150 cm^3 of diethyl oxide. The combined organic extracts are washed by 5 times 40 cm^3 of water, 30 cm^3 of a saturated sodium chloride solution, and dried on magnesium sulfate. The solvent is evaporated at reduced pressure (5.2 kPa). The residue is chromatographed on a column with a diameter of 3.8 cm, containing 280 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done by with 2.5 liters of diisopropyl oxide, collecting the 100 cm^3 fractions. The fractions between 1.2 and 2.5 liters are concentrated to dryness. This yields 9.8 g of ethyl [bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 acetyl-2 hexanoate in the form of a yellowish oil.

RMN spectrum of the proton (200 MHz, CDCl_3 , δ in ppm and J in Hz):

1.27 (t, $J=7$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$);

2.24 (s, $-\text{COCH}_3$);

2.84 (t, $J=7.5$, $-\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2-$);

3.54 (t, $J=7.5$, $-\text{OCO}-\text{CH}-\text{CO}$);

3.84 (s, two $-\text{OCH}_3$);

4.2 (q, $J=7.5$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

The derivative of ethyl hexanoate obtained in the preceding step /13 is dissolved in 100 cm^3 5N hydrochloric acid and heated with stirring for 3 hours with reflux. It is cooled, 150 cm^3 of water added and the mixture extracted with ethyl ether (2 times 150 cm^3). The combined organic extracts are washed with 4 times 50 cm^3 of water, 50 cm^3 of a saturated sodium bicarbonate solution, dried on magnesium sulfate, filtered and concentrated to dryness. The evaporation residue is chromatographed on a column with a diameter of 3.8 cm, containing 160 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done by 2.7 liters of a diisopropyl oxide-methanol mixture, collecting the 150 cm^3 fractions. The fractions between 1.2 and 2.7 liters are concentrated to dryness; this yields 7.5 g (90%) of [bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptanone-2 in the form of a pale yellow oil.

RMN spectrum of the proton (200 MHz, CDCl_3 , δ in ppm and J in Hz):

2.14 (s, $-\text{OC}-\text{CH}_3$);

2.47 (t, $J=7$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$);

2.83 (t, $J=7.5$, $-\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2-$);

3.82 (s, two $-\text{OCH}_3$).

The heptanone obtained above is dissolved in 90 cm^3 ethanol containing 3.9 g of hydroxylamine chlorhydrate in solution in 8 cm^3 of water. 8.8 g of pyridine is added to the mixture, then the latter is heated for 6 hours with reflux. After cooling, concentration to dryness is done and 50 cm^3 of water and 200 cm^3 of diethyl oxide are added. The esterified phase is decanted and washed by 5 times 40 cm^3 of water, 30 cm^3 of a saturated sodium

chloride solution, dried on magnesium sulfate, filtered and concentrated at reduced pressure (5.2 kPa). The yield is 9 g of [bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-7 hydroxyimino-2 heptane in the form of a viscous oil used directly in the next stage.

RMN spectrum of the proton, mixture of isomer oximes (E) and (Z) (200 MHz, CDCl_3 , δ in ppm and J in Hz):

1.86 and 1.88 (2s, -C-CH₃ of two isomers);

2.83 (t, J=7.5, -N=C-CH₂-);

7.8 to 8.5 and 8.62 (2 mf, =N-OH of two isomers).

Example 8

A solution of 1.5 g hydroxylamine chlorhydrate in 5 cm³ water and 4 g of pyridine is added to a solution of 3.5 g of [(chloro-4 phenyl)-4 (methoxy-4 phenyl)-5 oxazolyl-2]-6 hexanal in 50 cm³ of ethanol. Heating with stirring continues for 6 hours with reflux and concentration to dryness is done under reduced pressure. 40 cm³ of water are added to the residue, extraction is done with ethyl ether (2 times 50 cm³), the combined organic extracts are washed with 3 times 30 cm³ of water, dried on magnesium sulfate, filtered and concentrated to dryness. The reaction product is chromatographed on a column with a diameter of 2.8 cm, containing 40 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done by 0.4 liters of diisopropyl oxide, collecting the 20 cm³ fractions. The fractions between 0.1 and 0.4 liters are concentrated to dryness. This yields 3.3 g of a yellowish oil. This oil is dissolved in 50 cm³ acetic acid and 1.5 g of sodium cyanoborohydride are added. The mixture is stirred for 2 hours at 10°C. The latter is treated at 0°C by adding 100 cm of 10N sodium hydroxide and

extracted by 2 times 100 cm³ of diethyl oxide. The combined organic extracts are washed 4 times 40 cm³ of water, dried on magnesium sulfate, filtered and vacuum concentrated. This yields 2.2 go of a colorless oil used for preparation of the product of utilization Example 11.

[(Chloro-4 phenyl)-4 (methoxy-4 phenyl)-5 oxazolyl-2]-6 hexanal can be prepared as follows:

4.3 g of [(chloro-4 phenyl)-4 (methoxy-4 phenyl)-5 oxazolyl-2]-6 hexanol are stirred into 70 cm³ of dichloromethane and 3.6 g of pyridinium chlorochromate for 4 hours at 20°C. The precipitate is filtered on Clarcel and the filtrate vacuum-concentrated. The resulting oil is chromatographed on a column with a diameter of 2 cm, containing 50 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done by 0.4 liters of a diisopropyl oxide, collecting the 20 cm³ fractions. The fractions between 0.1 and 0.4 liters are concentrated to dryness. This yields an oil which crystallizes in 30 cm³ of hexane. 3.5 g (81%) of white crystals melting at 60°C are obtained.

[(Chloro-4 phenyl)-4 (methoxy-4 phenyl)-5 oxazolyl-2]-6 hexanol can be prepared as follows:

According to Example 1, 4 g of pyridine in 5 cm³ dichloromethane are added to a shaken suspension, cooled to 5°C, of 6.2 g amino-2(chloro-4 phenyl)-2 (methoxy-4 phenyl)-1 ethanone chlorhydrate [G. DREFAHL, G. HEUBLAIN, K. FRITZSCHE and R.SIEMANN, J. Pract. Chem., 32, pp. 307-310 (1966)] in 50 cm³ of dichloromethane containing 4.9 g of bromo-7 heptanoyl chloride. As described in Example 1, 8 g of a thick yellowish oil is isolated. The solution of the latter is treated in 50 cm³ of toluene by 3 g phosphorus

oxychloride. The reaction product is purified by chromatography on a column with a diameter of 2.8 cm, containing 150 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done by 0.5 liters of a mixture of equal parts (vol/vol) of diisopropyl oxide and hexane, collecting the 50 cm³ fractions. The fractions between 0.2 and 0.5 liters are concentrated to dryness. This yields 7 g of a clear yellow oil. The latter is dissolved in 100 cm³ of methylethylketone, 3.1 g of potassium acetate and 0.05 g of tetraethylammonium bromide are added and the mixture is heated for 20 hours at 100°C. Cooling is done, the mineral residue is dehydrated and vacuum-concentrated. The resulting residue is chromatographed on a column with a diameter of 2.5 cm, containing 50 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done by 0.7 liters of a mixture of equal parts (vol/vol) of diisopropyl oxide and hexane, collecting the 50 cm³ fractions. The fractions between 0.2 and 0.7 liters are concentrated to dryness; this yields 6 g of a clear yellow oil. The latter is dissolved in 50 cm³ of methanol, 25 cm³ of ammonia at 33% are added, and the solution is stirred for 10 hours with reflux. Concentration is done under reduced pressure (5.2 kPa). The residue obtained is purified by chromatography on a column with a diameter of 2.5 cm, containing 50 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done by 0.2 liters of diisopropyl oxide, then by 0.4 liters of ethyl acetate, collecting the 50 cm³ fractions. The eluates of this latter solvent are concentrated to dryness and the oily residue is crystallized in 30 cm³ hexane. This yields 4.3 g (79%) of [[chloro-4 phenyl)-4 (methoxy-4 phenyl)-5 oxazolyl-2]-6 hexanol in the form of white crystals melting at 76°C. /14

Example 9

According to the conditions (time and temperature) defined in Example 1, 38.1 g of ethyl [(diphenyl-4,5 oxazolyl-2)-6 hexyl]-2 dihydro-2,5 methyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 in solution in 80 cm³ in pure acetic acid are treated with 160 cm³ 6N hydrochloride acid. The reaction product is extracted as in the cited example. The residue in solution in 100 cm³ dichloromethane, is salified by adding 6.4 g of anhydrous oxalic acid. The resulting solid is dehydrated and dried. This yields 21.8 g (63%) of the acid oxalate of N-[(diphenyl-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl] hydroxylamine in the form of a white powder melting at 153°C.

Ethyl [(diphenyl-4,5 oxazolyl-2)-6 hexyl]-2 dihydro-2,5 methyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 can be prepared according to Example 1:

17.5 g of the sodium salt of ethyl methyl-3 hydroxy-5 isoxazolecarboxylate-4 in 70 cm³ of dimethyl formamide with 33 g of diphenyl-4,5 (bromo-6 hexyl)-2 oxazole and 0.8 g of potassium iodide are heated with stirring for 20 hours at 105°C. After treatment, the resulting product is chromatographed on a column with an inside diameter of 4.4 cm, containing 300 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done, collecting the fractions of 250 cm³, by 1 liter of diisopropyl oxide, then by 1.5 liters of a mixture of equal parts (vol/vol) of diisopropyl oxide-ethyl acetate. The fractions of the last mixture are concentrated to dryness. This yields 38.1 g (93%) of ethyl [(diphenyl-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl]-2 dihydro-2,5 methyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 in the form of a yellowish oil used directly in the next reaction.

RMN spectrum of the proton (250 MHz, CDCl_3 , δ in ppm and J in Hz):

- 1.33 (t, $J=7$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$);
- 2.49 (s, $-\text{CH}_3$);
- 2.83 (t, $J=7.5$, $-\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2-$);
- 3.84 (t, $J=7$, $>\text{N}-\text{CH}_2-$);
- 4.27 (q, $J=7$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

Diphenyl-4,5 (bromo-6 hexyl)-2 oxazole can be prepared according to Example 6.

42.4 g of diphenyl-1,2 (bromo-7 heptanamido)-2 ethanone in 100 cm^3 toluene with 34.2 g of phosphorus tribromide are heated with stirring for 4 hours at 110°C . After treatment, the reaction product is chromatographed on a column with a diameter of 4.4 cm, containing 300 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done, collecting the fractions of 200 cm^3 , by 2 liters of diisopropyl oxide. The fractions between 0.4 and 2 liters are concentrated to dryness under reduced pressure (5.2 kPa). This yields 33 g (81%) of diphenyl-4,5 (bromo-6 hexyl)-2 oxazole in the form of a yellowish oil used directly in the next reaction.

RMN spectrum of the proton (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm and J in Hz):

- 2.86 (t, $J=7$, $-\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2-$);
- 3.4 (t, $J=7$, $-\text{CH}_2-\text{Br}$).

Diphenyl-1,2 (bromo-7 heptanamido)-2 ethanone can be prepared according to Example 1.

From 49.4 g of amino-2 diphenyl-1,2 ethanone chlorhydrate in 240 cm^3 of dichloromethane containing 47.8 g of bromo-7 heptanoic acid chloride, 39.7 g of pyridine in 50 cm^3 dichloromethane are added. The product after

treatment is recrystallized in 70 cm³ of isopropyl acetate. This yields 42.4 g (52%) of white crystals melting at 93°C.

The products as claimed in the invention can lead to derivatives of oxazole of general Formula (XIII) proceeding as illustrated below in the utilization examples.

UTILIZATION EXAMPLE 1

/15

A mixture of 15 g of the acid oxalate of N-{ [bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl} hydroxylamine, 5.5 g of potassium cyanate, 61 cm³ of tetrahydrofuran and 6 cm³ of water is heated for 4 hours with reflux. After cooling, 200 cm³ of water and 600 cm³ of ethyl acetate are added. The organic phase is decanted, washed with 5 times 50 cm³ of water, 100 cm³ of a saturated sodium chloride solution, dried on magnesium sulfate, filtered and concentrated to roughly 150 cm³. The resulting solid is dehydrated and dried. The yield is 8.9 g (65%) of N-{ [bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl} N-hydroxyurea in the form of white crystals melting at 127°C.

UTILIZATION EXAMPLE 2

N-{ [bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl} N-hydroxyurea can be prepared as follows:

0.82 g of oxalic acid, then 1.61 g of potassium cyanate are added to a solution of 3.45 g of the N-{ [bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl} hydroxylamine in solution in 18 cm³ of tetrahydrofuran and 2 cm³ of water with stirring, and heated with reflux for 4 hours. After cooling, 20 cm³ of water and 100 cm³ of ethyl acetate are added. The organic phase is decanted, washed with 5 times 20 cm³ of water, 50 cm³ of a saturated sodium chloride solution, dried on magnesium sulfate, filtered and

evaporated to dryness. The evaporation residue is chromatographed on a column with a diameter of 1.6 cm, containing 50 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done, collecting the fractions of 100 cm³, by 1.8 liters of ethyl acetate. The fractions between 0.5 and 1.8 liter are concentrated to dryness at reduced pressure (0.2 kPa). This yields 1.15 g (30%) of N-{[bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl} N-hydroxyurea in the form of a yellowish solid melting at 60°C.

UTILIZATION EXAMPLE 3

A mixture of 1.8 g of the acid oxalate of N-{[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl} hydroxylamine, 0.65 g of potassium cyanate is heated in 10 cm³ of tetrahydrofuran and 1 cm³ of water for 4 hours with reflux. After cooling, 30 cm³ of water and 100 cm³ of ethyl acetate are added. The organic phase is decanted, washed with 3 times 20 cm³ of water, 20 cm³ of a saturated sodium chloride solution, dried on magnesium sulfate, filtered and concentrated at reduced pressure (5.2 kPa). The oil obtained crystallizes in 25 cm³ of diethyl oxide. The precipitate is dehydrated and recrystallized in 12 cm³ of isopropyl acetate; the yield is 1.1 g (67%) of N-{[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl} N-hydroxyurea in the form of white crystals melting at 124°C.

UTILIZATION EXAMPLE 4

N-{[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl}-2 N-hydroxyurea (R,S) can be prepared as follows:

2.6 g of the N-{[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl}-2 hydroxylamine (R,S) are dissolved in 50 cm³ of tetrahydrofuran containing 6.8 cm³ of normal hydrochloric acid. 0.55 of potassium cyanate are added

to the solution and the mixture is stirred for 5 hours with reflux. After evaporation to dryness, 150 cm³ of diethyl oxide and 30 cm³ of water are added. The esterified solution is washed with 3 times 30 cm³ of water, 30 cm³ of a saturated sodium chloride solution, dried on magnesium sulfate, and concentrated to dryness. The residue is chromatographed on a column with a diameter of 2 cm, containing 20 g of silica gel (50 to 100 μ). Elution is done with by 1.2 liters of ethyl acetate, collecting the fractions of 100 cm³. The fractions between 0.4 and 1.2 liter are concentrated to dryness, yielding 1.7 g of a colorless oil. The latter crystallizes in 30 cm³ of a mixture of diethyl oxide-diisopropyl oxide (35-65 by volume). The yield is 1.5 g (52%) of white crystals melting at 125°C.

UTILIZATION EXAMPLE 5

27 g of the acid oxalate of N-{[bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl} hydroxylamine are stirred for 3 hours at 110°C into 100 cm³ of acetic acid containing 9.5 g of sodium acetate and 23 g of acetic anhydride. After cooling, 150 cm³ of water are added, the solution is stirred for one hour at 20°C and concentrated to dryness under reduced pressure (5.2 kPa). The organomineral residue is dissolved in 200 cm³ of ethyl acetate and 50 cm³ of water, the organic phase separated and washed with 3 times 50 cm³ of water, 50 cm³ of a saturated sodium chloride /16 solution, dried on magnesium sulfate, filtered and concentrated to dryness. The oily residue (23 g) is chromatographed on a column with a diameter of 2 cm, containing 150 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done with 1 liter of diisopropyl oxide, collecting the fractions of 50 cm³. The fractions between 0.15 and 1 liter are concentrated to dryness.

The yield is 17 g (64%) N-acetoxy N-{[bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl} acetamide.

RMN spectrum of the proton (250 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz):

2. and 2.16 (2f, $\text{CH}_3\text{CO-N-OCOCH}_3$);

2.82 (t, $J=7.5$, $-\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2-$);

3.68 (t, $J=7$, $>\text{N}-\text{CH}_2-$);

3.82 (s two, $-\text{OCH}_3$)

The acetamide obtained above is dissolved in 200 cm^3 of methanol containing 100 cm^3 of ammonia at 33%. The mixture is stirred for 2 hours at 20°C. After concentration to dryness at reduced pressure, 50 cm^3 of water is added, extraction is done diethyl oxide (3 times 150 cm^3) and the combined esterified solutions are washed with 100 cm^3 of a saturated sodium chloride solution. Drying is done on magnesium sulfate, followed by filtration, and the solvent eliminated. The evaporation residue is chromatographed on a column with a diameter of 2 cm, containing 150 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done by 2.5 liters of ethyl acetate, collecting the fractions of 50 cm^3 . The fractions between 1 and 1.5 liter are concentrated to dryness under reduced pressure (0.2 kPa), yielding 10 g (64.5%) of N-{[bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl} acetohydroxamic acid in the form of a yellowish oil.

RMN spectrum of the proton (200 MHz, $\text{DMSO } d_6$, δ in ppm and J in Hz):

2 (s, $-\text{COCH}_3$);

2.78 (t, $J=7.5$, $-\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2-$);

3.5 (t, $J=7.5$, $>\text{N}-\text{CH}_2-$);

3.79 and 3.81 (2s, two $-\text{OCH}_3$);

9.7 (s, >N-OH).

UTILIZATION EXAMPLE 6

1 g of isobutyryl chloride is added to the mixture, stirred at 0°C, of 4 g of the acid oxalate of N-{[bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl} hydroxylamine, 20 cm³ of 2N sodium hydroxide, 25 cm³ of dichloromethane. After 2 hours at a low temperature, then 2 hours at 20°C, 100 cm³ of ethyl acetate are added. The organic phase is decanted, washed with 2 times 20 cm of water, 30 cm³ of normal hydrochloric acid, 2 times 30 cm³ of an saturated sodium chloride solution, dried on magnesium sulfate. The solvent is filtered and eliminated. The evaporation residue is chromatographed on a column with a diameter of 1.8 cm, containing 25 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done with by 0.5 liter of diisopropyl oxide, then by 0.7 liter of a mixture of diisopropyl oxide-ethyl acetate (80-20 by volume), collecting the fractions of 50 cm³. The fractions of the last eluant mixture are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa), yielding 1.6 g (41%) of N-{[bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl} N-hydroxy-isobutyramide in the form of a yellowish oil.

RMN spectrum of the proton (200 MHz, CDCl₃, δ in ppm and J in Hz):

2.75 and 3.1 (2mt, >-CH- of 2 rotamers);

2.85 (t, J=7.5, N=C-CH₂-);

3.65 (t, J=7.5, >N-CH₂-);

3.83 (s two, -OCH₃);

8.5 and 9.2 (2mf N-OH of two rotamers)

UTILIZATION EXAMPLE 7

6.3 g of the N-{[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl}-2 hydroxylamine (R,S) is stirred for 3 hours at 110°C into 50 cm³ of acetic acid containing 6.2 g of acetic anhydride. After cooling, 50 cm³ of water are added, the solution stirred for one hour at 20°C and concentrated to dryness under reduced pressure (5.2 kPa). The organic residue is dissolved in 200 cm³ of diethyl oxide and 50 cm³ of water, the organic phase separated and washed with 5 times 50 cm³ of water, 30 cm³ of a saturated sodium chloride solution, dried on magnesium sulfate, filtered and concentrated to dryness. The oily residue (7.5 g) is chromatographed on a column with a diameter of 3 cm, containing 80 g of silica gel (50 to 200 µ). Elution is done by 1.5 liter of a mixture of diisopropyl oxide-methanol (98-2 by volume), collecting the fractions of 100 cm³. The fractions between 0.6 and 1.5 liter are concentrated to dryness. The yield is 7 g (92%) N-acetoxy N-{[bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl-2} acetamide in the form of a colorless oil.

RMN spectrum of the proton (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm and J in Hz at 300°C) :

1.18 (d, J=7, -CH₃) ;

/17

2 and 2.17 (2f, CH₃CO-N-OCOCH₃) ;

2.82 (t, J=7.5, N=C-CH₂-) ;

3.85 (s, two -OCH₃) ;

4.5 (mt, >N-CH<) .

6.6 g of the acetamide obtained above is dissolved in 50 cm³ of methanol containing 20 cm³ of ammonia at 33%. The mixture is stirred for 2 hours

at 20°C. After evaporation to dryness at reduced pressure, 30 cm³ of water are added, extraction is done diethyl oxide (2 times 150 cm³) and the combined esterified solutions are washed with 4 times 40 cm³ of water, 30 cm³ of a saturated sodium chloride solution; drying is done on magnesium sulfate, followed by filtration and concentration to dryness. The oily residue is chromatographed on a column with a diameter of 3 cm, containing 90 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done by 1.2 liters of ethyl acetate, collecting the fractions of 100 cm³. The fractions between 0.3 and 1.2 liter are concentrated to dryness under reduced pressure (0.2 kPa), yielding 5.7 g (94%) of N-{[bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl-2} acetohydroxamic acid (R,S) in the form of a yellowish oil.

RMN spectrum of the proton (400 MHz, DMSO d₆, δ in ppm and J in Hz):

1.03 (d, J=7, -CH₃);

1.98 (s, -COCH₃);

2.77 (t, J=7.5, -N=C-CH₂-);

3.77 and 3.8 (2s, two -OCH₃)

4.43 (mt, >N-CH<);

9.3 (s, >N-OH).

UTILIZATION EXAMPLE 8

According to utilization Example 5, 1.45 g of the acid oxalate of N-{[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl} hydroxylamine are heated in 55 cm³ of acetic acid containing 1.5 g of acetic anhydride. Proceeding as described in utilization Example 5, a yellowish oil is obtained. It is chromatographed on a column with a diameter of 2 cm, containing 30 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done with 0.4 liter of a mixture

of equal parts of diisopropyl oxide-ethyl acetate mixture, collecting the fractions of 25 cm³. The fractions between 0.15 and 0.4 liter are concentrated to dryness under reduced pressure. The residue obtained (1.3 g) is dissolved in 20 cm³ of methanol containing 5 cm³ of ammonia at 33%. After stirring and treatment, the residue obtained is chromatographed on a column with a diameter of 2 cm, containing 15 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done by 0.3 liter of ethyl acetate, collecting the fractions of 20 cm³. The fractions between 0.1 and 0.3 liter are concentrated to dryness under reduced pressure (0.2 kPa) and the oily residue is crystallized in 20 cm³ of hexane, yielding 0.8 g (67%) of N-{[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl} acetohydroxamic acid in the form of white crystals melting at 78°C.

UTILIZATION EXAMPLE 9

According to utilization Example 7, 2.5 g of the acid oxalate of N-{[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 pentyl} hydroxylamine are stirred for 3 hours at 110°C into 50 cm³ of acetic acid containing 3.2 g of acetic anhydride. After treatment, an oily residue is obtained which is chromatographed on a column with a diameter of 2 cm, containing 20 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done by 0.3 liter of a mixture of equal parts of diisopropyl oxide-ethyl acetate mixture (50-50 by volume), collecting the fractions of 20 cm³. The fractions between 0.1 and 0.3 liter are concentrated to dryness.

The residue obtained (2 g) is dissolved in 50 cm³ of methanol containing 10 cm³ of ammonia at 33%. The mixture is stirred for 2 hours at 20°C. After treatment, as in utilization Example 7, the oily residue is chromatographed

on a column with a diameter of 2 cm, containing 20 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done by 0.2 liters of ethyl acetate, collecting the fractions of 20 cm³. The fractions between 0.1 and 0.2 liter are concentrated to dryness under reduced pressure (0.2 kPa). The yield is 1.5 g (82%) of N-{[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl} acetohydroxamic acid in the form of a clear yellow oil.

RMN spectrum of the proton (250 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz at 340°C):

2.04 (s, >N-CO-CH₃);

2.91 (t, J=5, N=C-CH₂-);

3.7 (t, J=7, >-N-CH₂-).

UTILIZATION EXAMPLE 10

/18

According to utilization Example 7, 2.9 g of N-acetoxy N-{[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl-2} acetamide is stirred into 60 cm³ of methanol containing 10 cm³ of ammonia at 33%. The reaction product is extracted as in utilization Example 7 and it is crystallized in 100 cm³ of diisopropyl oxide. The yield is 2.2 g (83%) of N-{[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl-2} acetohydroxamic acid (R,S) in the form of white crystals melting at 100°C.

N-acetoxy N-{[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl-2} acetamide can be prepared as follows:

From 3 g of N-{[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl} hydroxylamine (R,S) prepared according to utilization Example 4 in 30 cm³ acetic acid containing 3 g of acetic anhydride, an oily residue is obtained after extraction. The latter is chromatographed on a column with a diameter of 2 cm, containing 40 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done by

0.4 liter of diisopropyl oxide, then by 0.8 liter of a mixture of diisopropyl oxide-methanol (98-2 by volume), collecting the fractions of 100 cm³. The combined fraction of the last eluant mixture are concentrated to dryness. The yield is 3 g (83%) of N-acetoxy N{[bis(chloro-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl} acetamide in the form of a colorless oil used in the next reaction.

RMN spectrum of the proton (250 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz at 333°C):

1.16 (d, J=7, -CH₃);

2.01 and 2.21 (2s, CH₃-CO-N-OCOCH₃);

2.83 (t, J=7, -N=C-CH₂-);

4.55 (mt, >N-CH<).

UTILIZATION EXAMPLE 11

The oil obtained in utilization Example 6 is dissolved in 20 cm³ acetic acid with 4.3 g of acetic anhydride. The solution is heated for 2 hours at 100°C. Concentration to dryness takes place at reduced pressure at 60°C.

50 cm³ of water and 100 cm³ of diethyl oxide are added to the residue, stirred for 1 hour and decanted. The organic extracts are washed by 4 times 30 cm³ of water, dried on magnesium sulfate, filtered and concentrated to dryness. The oil obtained is chromatographed on a column with a diameter of 2 cm, containing 30 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done by 0.4 liters of a mixture of equal parts (vol/vol) of diisopropyl oxide and ethyl acetate, collecting the fractions of 20 cm³. The fractions between 0.2 and 0.4 liters are concentrated to dryness. An oil which crystallizes in 30 cm³ of diisopropyl oxide is obtained. The yield is 2.2 (82%) of N-acetoxy N-{[(chloro-4 phenyl)-4 (methoxy-4-phenyl)-5 oxazolyl-2]-6

hexyl} acetamide in the form of white crystals melting at 80°C.

20 cm³ ammonia at 33% are added to a solution of 1.4g of N-acetoxy N-{[(chloro-4 phenyl)-4 (methoxy-4 phenyl)-5 oxazolyl-2]-6 hexyl} acetamide in 40 cm³ of methanol. The mixture is stirred for 2 hours at 20°C. After evaporation at reduced pressure, 10 cm³ of water is added to the residue, extraction is done with ethyl acetate (2 times 40 cm³). The combined organic extracts are washed with 3 times 30 cm³ of water and 20 cm³ of a saturated sodium chloride solution. Drying is done on magnesium sulfate, followed by filtration and concentration to dryness. The oily residue obtained crystallizes in 30 cm³ of diisopropyl oxide. The yield is 1 g (78%) of N-{[(chloro-4 phenyl)-4 (methoxy-4-phenyl)-5 oxazolyl-2]-6 hexyl} acetohydroxamic acid in the form of white crystals melting at 74°C.

UTILIZATION EXAMPLE 12

According to utilization Example 5, 4 g of the acid oxalate of N-[(diphenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl] hydroxylamine are treated with 50 cm³ of acetic acid containing 5.4 g of acetic anhydride. After treatment, the product is chromatographed on a column with a diameter of 2 cm, containing 25 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done with 0.24 liter of a mixture of diisopropyl oxide-ethyl acetate (65-35 by volume), collecting the fractions of 20 cm³. The fractions between 60 and 240 cm³ are concentrated to dryness.

The residue (3.5 g) is dissolved in 50 cm³ of methanol containing 10 cm³ of ammonia at 33%, then the mixture is stirred for 2 hours at 20°C. After treatment, the product is chromatographed on a column with a diameter of 2 cm, containing 20 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done by

0.24 liters of ethyl acetate, collecting the fractions of 20 cm³. The fractions between 0.1 and 0.24 liter are concentrated to dryness under reduced pressure (0.2 kPa). The yield is thus 1.9 g (70%) of N-[(diphenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl] acetohydroxamic acid in the form of a yellowish oil.

RMN spectrum of the proton (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz):

2.1 (s, -COCH₃);

2.85 (mt, N=C-CH₂-);

3.62 (mt, N-CH₂-);

/19

8.6 and 9.4 (2mf, >N-OH of two rotamers).

UTILIZATION EXAMPLE 13

According to the conditions (time and temperature) defined in utilization Example 6, 3 g of the acid oxalate of N-[(diphenyl-4,5 oxazolyl-2)-6 hexyl] hydroxylamine in solution is treated in 30 cm³ of tetrahydrofuran and 30 cm³ of water containing 1.85 g of potassium carbonate by 0.83 g of isobutyryl chloride diluted in 2 cm³ of tetrahydrofuran. The reaction product, isolated according to cited utilization Example 8, is chromatographed on a column with a diameter of 1.6 cm, containing 20 g of silica gel (50 to 200 μ). Elution is done by 0.2 liters of chloromethane, then by 0.7 liter of a mixture of dichloromethane-methanol (90-10 by volume), collecting the fractions of 50 cm³. The fractions of the last eluant mixture are concentrated to dryness under reduced pressure (0.2 kPa). The yield is 1.9 (66%) of N-[(diphenyl-4,5 oxazolyl-2)-6 hexyl] N-hydroxyisobutyramide in the form of a yellowish oil.

RMN spectrum of the proton (200 MHz, CDCl_3 plus several drops CD_3OD d_4 , δ in ppm and J in Hz):

1 (d, $J=6.5$, $-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$);

2.75 (t, $J=7.5$, $-\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2-$);

3.06 (mt, $>\text{N}-\text{CO}-\text{CH}<$);

3.52 (t, $J=7$, $>\text{N}-\text{CH}_2-$).

UTILIZATION EXAMPLE 14

According to utilization Example 7, 3 g of the acid oxalate of N-[(diphenyl-4,5 oxazolyl-2)-5 pentyl] hydroxylamine is stirred for 3 hours at 110°C into 50 cm^3 of acetic acid containing 3.8 g of acetic anhydride. After treatment, the oil obtained is chromatographed on a column with a diameter of 2 cm, containing 20 g of silica gel (50 to $200\text{ }\mu$). Elution is done by 0.85 liters of ethyl acetate, collecting the 50 cm^3 fractions. The fractions between 0.15 and 0.85 liter are concentrated to dryness. The residue (2.5 g) is dissolved in 50 cm^3 of methanol containing 10 cm^3 ammonia at 33%, then the mixture is stirred for 2 hours at 20°C . After treatment according to utilization Example 9, the oily residue is chromatographed on a column with a diameter of 2 cm containing 20 g of silica gel (50 to $200\text{ }\mu$). Elution is done by 0.6 liter of ethyl acetate, collecting the fractions of 50 cm^3 . The fractions between 0.1 and 0.6 liter are concentrated to dryness under reduced pressure (0.2 kPa). The yield is 1.4 g (63%) of N-[(diphenyl-4,5 oxazolyl-2)-5 pentyl] acetohydroxamic acid in the form of a colorless oil.

RMN spectrum of the proton (200 MHz, DMSO d_6 plus several drops CD_3OOD d_4 , δ in ppm, J in Hz):

- 1.98 (s, >N-COCH₃);
- 2.84 (t, J=7.5, -N=C-CH₂-);
- 3.52 (t, J=7, >N-CH₂-).

This invention relates equally to pharmaceutical compositions composed of a product of general formula (I), or a salt, possibly in associated with any other compatible product which can be inert or physiologically active. The compositions as claimed in the invention can be used parenterally, orally, rectally or topically.

Tablets, pills, powders or granules can be used as solid compositions for oral administration. In these compositions, the active product as claimed in the invention is mixed with one or more inert diluents or adjuvants, such as saccharose, lactose or amidone. These compositions can likewise include substances other than diluents, for example a lubricant such as magnesium stearate.

As liquid compositions for oral administration, acceptable pharmaceutical emulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs containing inert diluents such as water or paraffin oil can be used. These compositions can likewise include substances other than diluents, for example wetting agents, sweeteners or flavoring agents.

The compositions for parenteral administration can be sterile aqueous or nonaqueous solutions, suspensions or emulsions. The solvent or vehicle can be propylene glycol, polyethylene glycol, vegetable oils, in particular olive oil, injectable organic esters, for example ethyl oleate. These compositions can likewise contain adjuvants, in particular moisturizers, emulsifiers, and dispersants. Sterilization can be done in several ways,

for example using a bacteriological filter, incorporating sterilizing agents in the compositions, by irradiation or by heating. They can likewise be prepared in the form of sterile solid compositions which will be /20 dissolved at the instant of use in sterile water or any other injectable medium.

Compounds for rectal administration are suppositories or rectal capsules which can contain, besides the active product, excipients such as cocoa butter or suppo-wax.

Compositions for topical administration can be for example creams, ointments or lotions.

In human therapy, the products as claimed in the invention can be especially used in diseases of inflammatory origin. They can thus be very useful in osteoarticular pathology in treatment of arthritis, rheumatoid polyarthritis, spondylarthritis, gout, arthrosis, chondrocalcinosis, as well as in other inflammatory pathologies affecting the lungs, digestive passages (ulcerous colitis, hepatic inflammation, cirrhosis, colon diseases, Crohn's disease), skin (psoriasis, herpes, acne, erythema, eczema, dermatitides), eyes, nasal passages, oral cavity and teeth. It can likewise be used in treatments of nasal and bronchial allergies (asthma). The products as claimed in the invention can also be useful in treatment of inflammations linked to implants and improving their compatibility with the surrounding tissue. They can likewise play a part in immune regulation (autoimmune conditions), ischemia and reperfusion (especially cardiac).

These products also have a beneficial effect in treatment of hyperthermia and pain.

The doses depend on the desired effect and length of treatment. For an adult they are generally between 500 mg and 2 g per day orally. Generally the physician will determine the dose which he considers most suitable depending on age, weight and all other factors appropriate to the subject to be treated.

The following example illustrates a composition as claimed in the invention.

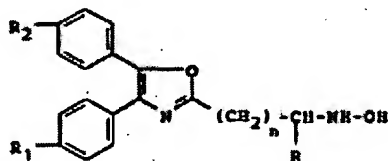
EXAMPLE

Tablets of the active product with the following composition are prepared according to a conventional technique:

- Acid oxalate of N-{bis(methoxy-4 phenyl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl} N-hydroxylamine	100 mg
- Amidone	332 mg
- Silica	120 mg
- Magnesium stearate	12 mg

CLAIMS

1. New oxazole derivative of general formula:

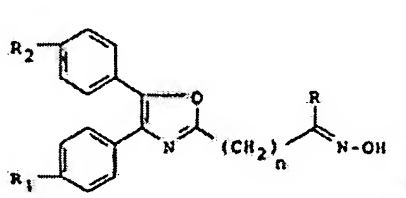


wherein:

R is a hydrogen atom or an alkyl radical containing 1 or 2 carbon atoms, R₁ and R₂ are identical or different and represent hydrogen or halogen atoms or alkyloxy radicals with an alkyl part containing 1 to 4 carbon

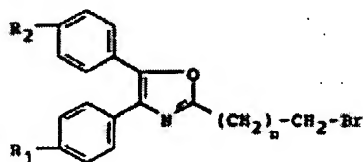
atoms in straight or branched chain and n equal to 3 to 6 and their salts, their isomers if they exist, and any mixtures containing them.

2. Process of preparation of an oxazole derivative as claimed in Claim 1, wherein the oxime of the following general formula is reduced: /21



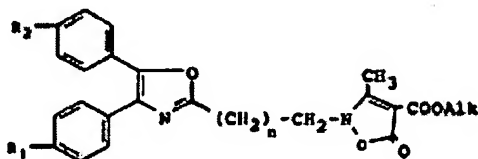
in which R_1 , R_2 , R and n are defined as in Claim 1, by any known method which does not affect the remainder of the molecule, and then possibly transforms the product obtained into its salt.

3. Process of preparation of an oxazole derivative as claimed in Claim 1, for which R is a hydrogen atom, wherein alkylation of the sodium salt of alkyl methyl-3 hydroxy-5 isoxazolecarboxylate-4 by an oxazole derivative



of the following general formula is done:

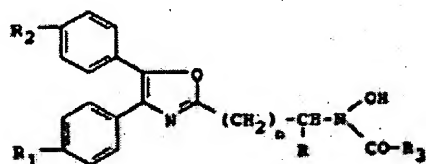
in which R_1 , R_2 , and n are defined as in Claim 1, then the product of the following general formula obtained in this way is hydrolyzed in an acid medium:



in which R_1 , R_2 , and n are defined as in claim 1 and Alk represents a straight

or branched alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms, then possibly the product obtained is transformed into its salt.

4. Use of the product as claimed in Claim 1, for preparation of an oxazole derivative of general formula:



in which R_1 , R_2 , R and n are defined as in Claim 1 and R_3 represents an amino or alkyl radical containing 1 to 4 carbon atoms in a straight /22 a straight or branched chain, as well as their salts, when they exist, their isomers and their mixtures.

5. Pharmaceutical composition, wherein it contains at least one product as claimed in Claim 1, in pure form or in the form of a combination with one or more compatible and pharmaceutically acceptable diluents or adjuvants.



⑪ Numéro de publication : **0 517 591 A1**

⑫ **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑲ Numéro de dépôt : **92401527.4**

⑤① Int. Cl.⁵ : **C07D 263/32, A61K 31/42**

⑳ Date de dépôt : **04.06.92**

③① Priorité : **06.06.91 FR 9106847**

④③ Date de publication de la demande :
09.12.92 Bulletin 92/50

④④ Etats contractants désignés :
PT

⑦① Demandeur : **LABORATOIRE ROGER BELLON**
159, avenue Achille Peretti
F-92201 Neuilly-sur-Seine (FR)

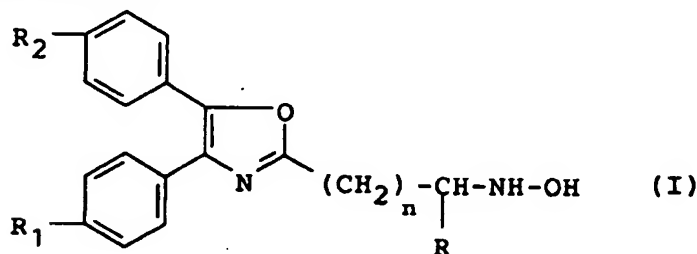
⑦② Inventeur : **Barreau, Michel**
24 bis avenue du Clos de Sénart
F-91230 Montgeron (FR)
Inventeur : **Kryvenko, Michel**
5 rue Franklin
F-75116 Paris (FR)
Inventeur : **Lavergne, Marc Pierre**
8 Sente de l'Espérance
F-94520 Mandres Les Roses (FR)
Inventeur : **Techer, Auguste**
2 route de Samols
F-77210 Avon (FR)

⑦④ Mandataire : **Savina, Jacques et al**
RHONE-POULENC RORER S.A., Direction des
Brevets, 90 avenue Raymond Aron
F-92165 Antony Cédex (FR)

⑤④ Nouveaux dérivés de l'oxazole et leur préparation.

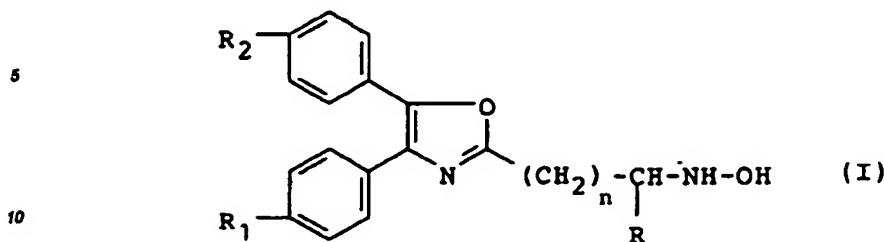
⑤⑦ Nouveaux dérivés de l'oxazole de formule générale (I) dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (1 ou 2C), R₁ et R₂ sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène, ou des radicaux alcoyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et n égale 3 à 6, ainsi que leur sels, lorsqu'ils existent leurs isomères et leurs mélanges, et leur préparation.

Ces produits sont des intermédiaires de synthèse, certains d'entre eux manifestent aussi une activité anti-inflammatoire.



EP 0 517 591 A1

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'oxazole de formule générale :



dans laquelle :

R est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone,

15 R₁ et R₂ sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène, ou des radicaux alcoyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et, n égale 3 à 6,

ainsi que leurs sels, leurs isomères lorsqu'ils existent et éventuellement les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

20 Dans la demande de brevet GB 1 206 403 ont été décrits les dérivés de l'oxazole de formule générale :



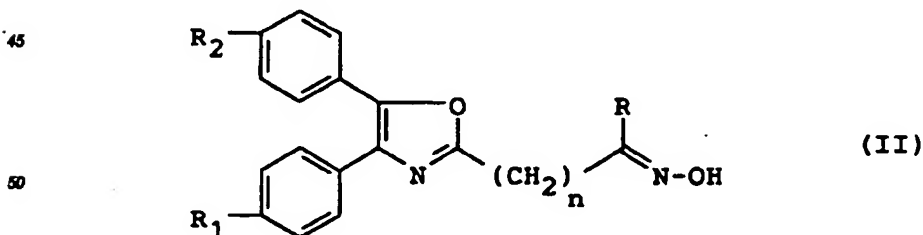
30 dans laquelle R² et R³ sont identiques ou différents et représentent des radicaux aryle éventuellement substitués et R¹ est un radical acide aliphatique saturé ou insaturé contenant 2 à 6 atomes de carbone, ainsi que leurs sels, leurs esters et leurs amides ou les acides hydroxamiques correspondants.

Ces produits présentent une activité anti-inflammatoire.

35 Les produits selon l'invention sont des intermédiaires pour la préparation de nouveaux antagonistes des effets du leucotriène B₄ et de la 5-lipoxygénase. Ils manifestent eux-mêmes une activité inhibitrice de la 5-lipoxygénase et de plus, certains d'entre eux pour lesquels n égale 5 ou 6 manifestent également une action antagoniste des effets du leucotriène B₄.

40 Dans la formule générale (I), lorsque les radicaux R₁ et/ou R₂ représentent des atomes d'halogène, ils peuvent être choisis parmi les atomes de fluor, de chlore ou de brome. De préférence ils représentent l'atome de chlore. Le symbole n est compris entre 3 et 6, mais de préférence on choisira n égal à 4 ou 5.

Le dérivé de l'hydroxylamine de formule générale (I) peut être obtenu par réduction de l'oxime de formule générale :

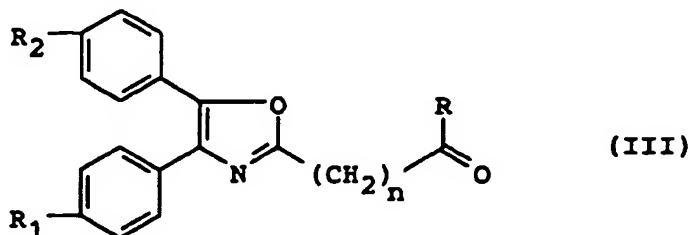


dans laquelle R₁, R₂, R, et n sont définis comme précédemment.

55 La réaction s'effectue selon les méthodes connues qui n'affectent pas le reste de la molécule. On offre avantageusement en milieu acétique au moyen d'un agent réducteur comme par exemple un cyanoborohydrure alcalin, à une température comprise entre 5 et 50°C selon la méthode décrite par G. W. Gribble et coll., Synthesis, 856 (1977).

Il est également possible d'effectuer la réduction selon les méthodes décrites par I.D.M. Herscheid et coll., Tet. Lett., 51, 5143 (1978) ou par M. W. Tjihuis et coll., Synthesis, 890 (1980).

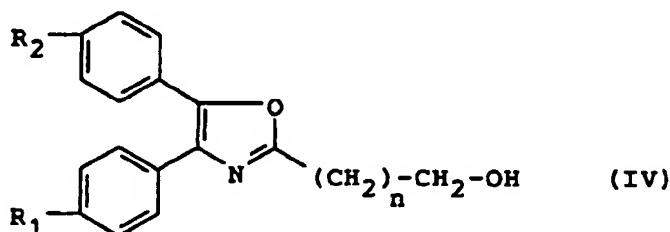
L'oxime de formule générale (II) peut être préparé par action de l'hydroxylamine sur la cétone correspondante de formule générale :



dans laquelle R_1 , R_2 , R et n sont définis comme précédemment.

La réaction s'effectue généralement par action du chlorhydrate d'hydroxylamine, en présence d'une base comme par exemple la soude, un carbonate ou une base azotée (pyridine), en milieu hydroalcoolique (éthanol aqueux), à une température comprise entre 20 et 80°C.

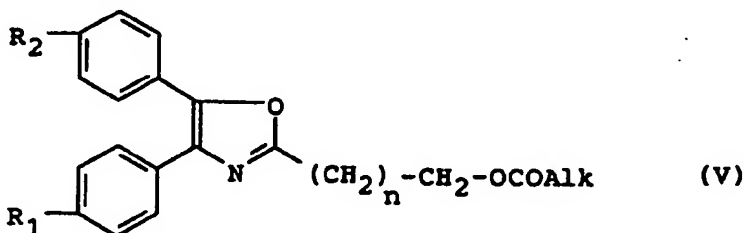
La cétone de formule générale (III) pour laquelle R est un atome d'hydrogène, peut être obtenue par oxydation de l'alcool correspondant de formule générale :



dans laquelle R_1 , R_2 et n sont définis comme précédemment.

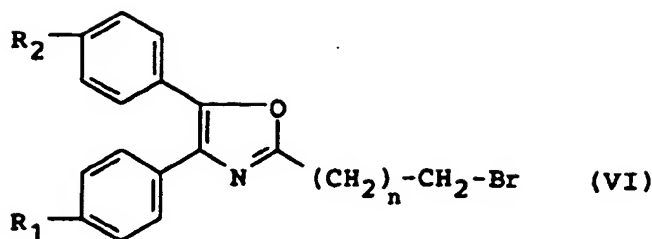
L'oxydation peut être mise en oeuvre par toute méthode connue qui n'affecte pas le reste de la molécule. Notamment on offre en présence de chlorochromate de pyridinium dans un solvant chloré (chlorure de méthylène par exemple), à une température comprise entre 0 et 20°C.

L'alcool de formule générale (IV) peut être préparé par saponification de l'ester de formule générale :



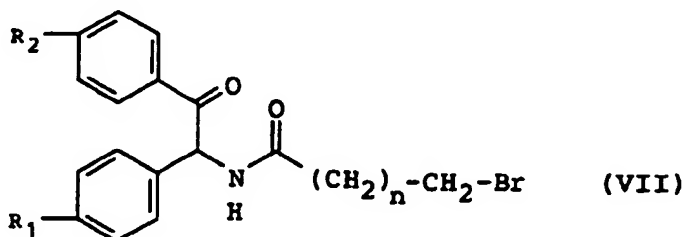
dans laquelle R_1 , R_2 et n sont définis comme précédemment et Alk est un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée. La saponification s'effectue en milieu alcoolique (méthanol, éthanol), à une température voisine de 20°C, par action de l'ammoniaque concentré, de la soude diluée ou d'un carbonate alcalin.

L'ester de formule générale (V) peut être obtenu à partir d'un dérivé bromé de formule générale :



10 par action d'un acétate alcalin en milieu acétique.

Le dérivé bromé de formule générale (VI) peut être obtenu par cyclisation du cétoamide de formule générale :



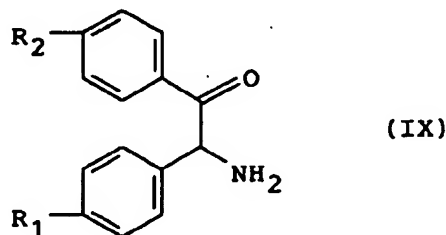
25 dans laquelle R_1 , R_2 et n sont définis comme précédemment.

On opère en présence d'un agent de déshydratation comme par exemple l'oxychlorure de phosphore, le chlorure de thionyle, le tribromure de phosphore, l'acide chlorosulfonique ou en présence d'un arylsulfochlorure (chlorure de benzènesulfonyle, chlorure de tosylo) dans la pyridine. La réaction s'effectue avec ou sans solvant à une température comprise entre 5 et 150°C. Lorsque l'on opère dans un solvant, celui-ci est avantageusement choisi parmi le cyclohexane, les solvants aromatiques (toluène) ou les solvants chlorés (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane).

30 Le dérivé bromé de formule générale (VII) peut être obtenu par action du chlorure de l'acide de formule générale :



dans laquelle n est défini comme précédemment, sur le chlorhydrate de l'aminocétone de formule générale :



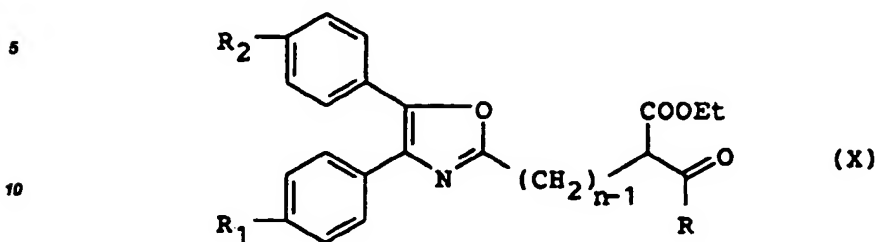
45 dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme précédemment.

La réaction s'effectue généralement en présence d'un excès du chlorure d'acide de formule générale (VIII), et d'une base organique azotée comme la pyridine ou une amine tertiaire (triéthylamine, N-méthylmorpholine ou N,N-diméthylaniline par exemple), ou d'un carbonate alcalin. On opère avantageusement dans un solvant chloré (chloroforme, chlorure de méthylène), dans un éther (éther éthylique, tétrahydrofuranne, dioxanne, diméthoxy-1,2 éthane) ou dans un hydrocarbure aliphatique ou aromatique, à une température comprise entre 5 et 120°C.

55 Le chlorhydrate de l'aminocétone de formule générale (IX) peut être préparé selon les méthodes décrites par :

- G. Drefahl et Coll., Ann. Chem., 589, 82 (1954) et J. Prakt. Chem., 32, 307 (1966);
- M.J. Hatch et Coll., J. Am. Chem. Soc., 75, 38 (1953);
- H.O. House et Coll., J. Org. Chem., 28, 307 (1963); ou comme décrit ci-après dans les exemples.

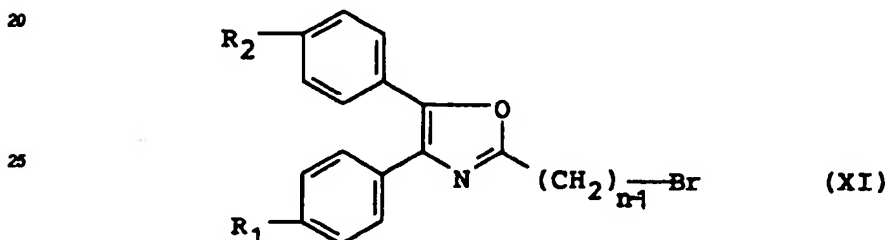
La cétone de formule générale (III) pour laquelle R est un radical alcoyle, peut être préparée à partir d'un β -cétoester de formule générale :



dans laquelle R₁, R₂, R et n sont définis comme précédemment.

15 La réaction s'effectue en milieu acide (acide chlorhydrique par exemple), à une température comprise entre 30 et 150°C.

Le β -cétoester de formule générale (X) peut être préparé par action de l'acétyl-acétate d'éthyle sur un dérivé bromé de formule générale :



30 dans laquelle R₁, R₂ et n sont définis comme précédemment.

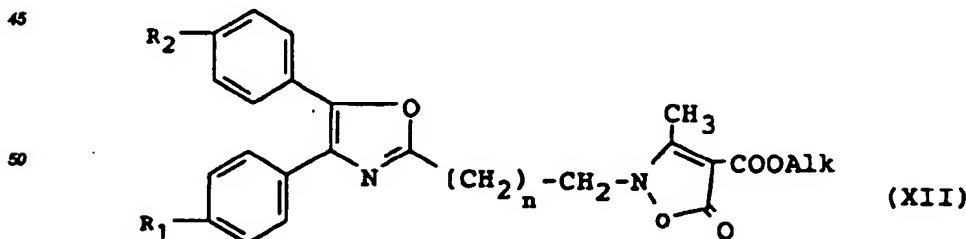
La réaction s'effectue généralement dans un solvant tel que le diméthylformamide à partir du dérivé sodé de l'acétylacétate d'éthyle, à une température comprise entre 30 et 110°C.

Le dérivé bromé de formule générale (XI) peut être préparé par analogie avec la préparation du dérivé bromé de formule générale (VI).

35 Les dérivés de l'hydroxylamine de formule générale (I) pour lesquels R est un atome d'hydrogène, peuvent également être obtenus par alcoylation du sel de sodium du méthyl-3 hydroxy-5 isoxazolecarboxylate-4 d'alcoyle suivie d'une hydrolyse acide selon le procédé de G. DOLESCHALL, Tet. Lett., 28, 2993 (1987), au moyen d'un dérivé de l'oxazole de formule générale (VI).

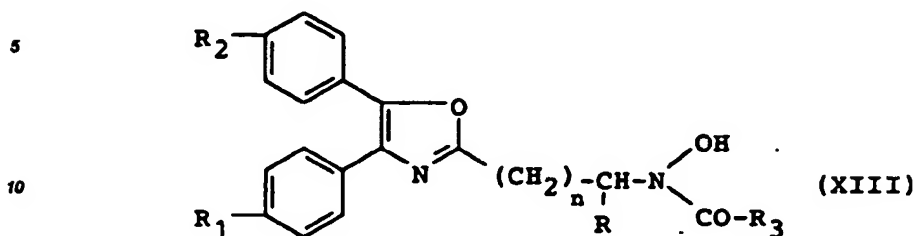
40 La condensation du dérivé isoxazolecarboxylate-4 sur le produit de formule générale (VI) s'effectue dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), le diméthylsulfoxyde, le diméthylacétamide ou la N-méthylpyrrolidone en présence d'iodure de potassium par exemple à une température comprise entre 50 et 150°C.

L'hydrolyse acide du produit ainsi obtenu, de formule générale :



55 dans laquelle R₁, R₂, et n sont définis comme précédemment et Alk représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone, s'effectue avantageusement en solution dans un mélange acétique/acide chlorhydrique concentré, à une température comprise entre 90°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Les produits selon l'invention sont des intermédiaires pour la préparation de dérivés de l'oxazole de formule générale :



15 dans laquelle R , R_1 , R_2 et n sont définis comme pour la formule générale (I), et R_3 représente un radical amino ou alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

Selon l'invention les dérivés de l'oxazole de formule générale (XII) peuvent être préparés à partir de l'hydroxylamine de formule générale (I) ou de son sel, soit par action d'un cyanate alcalin, soit par acylation au moyen d'un dérivé réactif d'un acide de formule générale :



20 dans laquelle R_3 est défini comme précédemment.

Le traitement par un cyanate alcalin conduit aux dérivés de l'oxazole de formule générale (XII) pour lesquels R_3 est un radical amino. On offre de préférence au moyen de cyanate de potassium en milieu hydro-organique, par exemple dans un mélange eau-tétrahydrofuranne, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

25 L'acylation conduit aux dérivés de l'oxazole pour lesquels R_3 est un radical alcoyle, elle peut être effectuée par toute méthode connue qui n'affecte pas le reste de la molécule, notamment par le chlorure d'acide correspondant, en présence d'une base [(base alcaline diluée, carbonate (par exemple carbonate de potassium) ou base organique azotée (base organique tertiaire comme par exemple la triéthylamine), à une température comprise entre 0 et 150°C, dans un solvant organique chloré (chlorure de méthylène par exemple) ou un éther (tétrahydrofuranne ou dioxanne par exemple), dans un ester (acétate d'éthyle ou d'isopropyle) ou dans une cétone (acétone, butanone par exemple). Il est également possible d'opérer au moyen de l'anhydride en solution dans l'acide correspondant, à une température comprise entre 5 et 150°C ou éventuellement en présence d'un solvant chloré, d'un éther (dioxanne), de pyridine, ou en milieu aqueux en présence d'une base minérale puis de libérer le radical hydroxy par traitement par une base en milieu hydro-alcoolique. On offre avantageusement en présence d'ammoniaque en milieu hydro-méthanolique à une température voisine de 20°C.

35 Les produits selon l'invention et les produits de formule générale (XII) auxquels ils conduisent peuvent être purifiés par cristallisation ou par chromatographie.

40 Le cas échéant les isomères des produits selon l'invention peuvent être séparés selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Par exemple ils peuvent être séparés par chromatographie sur une colonne chirale.

Les produits selon la présente invention peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides selon les méthodes habituelles. Comme exemples de sels d'addition avec des acides peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques (succinates, fumarates, tartrates, oxalates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates, ou avec des dérivés de substitution de ces composés).

45 Les produits de formule générale (XIII) peuvent être transformés en sels métalliques selon les méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique forte sur un produit selon l'invention dans un solvant approprié. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de sa solution, il est séparé par filtration, décantation ou lyophilisation. Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium).

Les dérivés de l'oxazole selon l'invention sont particulièrement intéressants dans la mesure où ils conduisent à des produits ayant une action antagoniste des effets du leucotriène B_4 et inhibitrice de l'action de la 5-lipoxygénase.

50 De plus les produits de formule générale (I) manifestent eux aussi des effets inhibiteurs de la 5-lipoxygénase et certains ont également une action antagoniste du leucotriène B_4 .

Le leucotriène B_4 est un puissant médiateur de l'inflammation qui est formé à la suite de la biotransformation de l'acide arachidonique par la voie de la 5-lipoxygénase. Il contribue en particulier à des phénomènes comme le chimiotactisme, l'activation cellulaire, l'exocytose d'enzymes et participe également aux dérèglements im-

munologiques et tissulaires. Dans la mesure où les anti-inflammatoires ne possèdent pas nécessairement cette activité, les produits selon l'invention sont particulièrement intéressants dans le traitement des maladies où ce médiateur joue un rôle.

La propriété inhibitrice vis à vis de la 5-lipoxygénase a été mesurée vis à vis d'un sonicat de "rat Basophil leukemia de type I" (RBL) en utilisant une technique inspirée de M.M. Steinhoff et coll., *Biochem. Biophysica Acta*, 618, 28 (1980) et B.A. Jakshik, *J. Biol. Chem.* 257, 5346 (1982), et/ou sur PMN (polynuclear) de rats provenant d'un extrudat péritonéal en utilisant une technique inspirée de H. Safayhi et coll., *Biochem. Pharmacol.*, 34, 2691 (1985).

Dans ces techniques, les produits selon l'invention se sont montrés actifs à des concentrations comprises entre 300 et 600 nM (IC_{50}).

L'affinité pour les récepteurs à leucotriène B_4 a pu être mise en évidence en mesurant leur effet vis à vis du binding à leucotriène B_4 tritié sur des neutrophiles sanguins humains selon une technique inspirée de la méthode de H.H. LIN et coll., *Prostaglandins*, 28 837 (1984). Dans cette technique les produits testés, se sont montrés actifs à des valeurs de KI inférieures à 500 nM (IC_{50}).

De plus les produits selon l'invention et les produits de formule générale (XII) présentent l'intérêt d'être très faiblement toxiques. Leur toxicité (DL_{50}) chez la souris est comprise entre 500 mg/kg et des valeurs supérieures à 1 g/kg par voie orale.

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la présente invention.

20 Exemple 1

a) Le [[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl]-2 dihydro-2,5 méthyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle peut être préparé comme suit:

25 Selon le procédé décrit par G. DOLESCHALL, on chauffe sous agitation, pendant 20 heures à 105°C, 44 g de sel de sodium du méthyl-3 hydroxy-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle en suspension dans 220 cm³ de diméthylformamide avec 97 g de bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 (bromo-6 hexyl)-2 oxazole et 2 g d'iodure de potassium. Après refroidissement, la solution contenant en suspension le bromure de sodium, est versée dans 1 litre d'eau. Le mélange est extrait par 500 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée par 30 décantation, lavée par 4 fois 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, 3 fois 100 cm³ d'eau et par 2 fois 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, le solvant est évaporé sous pression réduite (5,2 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de 4,4 cm de diamètre intérieur, contenant 300 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue, en recueillant des fractions de 250 cm³, par 2 litres d'oxyde de diisopropyle puis par 1 litre d'un mélange d'oxyde de diisopropyle-acétate d'éthyle (80-20 en volume) et enfin par 3 litres d'oxyde de diisopropyle-acétate d'éthyle (50-50 en volume). Les fractions du dernier mélange éluant sont réunies et concentrées à sec. On obtient ainsi 101 g (86%) de [[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl]-2 dihydro-2,5 méthyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle sous la forme d'une huile jaunâtre directement utilisée dans la réaction ultérieure.

Spectre de RMN du proton (200 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm J en Hz) :

40 1,32 (t, J=7, -O-CH₂-CH₃);
2,47 (s, -CH₃);
2,78 (t, J=7, -N=C-CH₂-);
3,78 (2s, -OCH₃);
3,83 (t, J=7, -CH₂N<);
45 4,27 (q, J=7, -O-CH₂-CH₃).

b) On chauffe sous agitation, pendant 20 heures à 95°C, 101 g de [[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl]-2 dihydro-2,5 méthyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle en solution dans 180 cm³ d'acide acétique pur avec 380 cm³ d'acide chlorhydrique 6N.

50 Le mélange est alors ramené à 60°C puis concentré à sec sous pression réduite (5,2 kPa). Le résidu est dissous dans 1 litre d'eau et la solution lavée avec 0,5 litre d'oxyde de diéthyle. La solution aqueuse décantée est additionnée de 200 cm³ de soude 2 fois normale et extraite avec 3 fois 200 cm³ d'oxyde de diéthyle. Les extraits étherés réunis sont lavés avec 100 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, et le solvant évaporé. Le résidu, en solution dans 100 cm³ de dichlorométhane, est salifié par addition de 14 g d'acide oxalique anhydre. La solution est concentrée à sec sous pression réduite (5,2 kPa). Le solide résultant, repris par 300 cm³ d'acétate d'éthyle, est essoré, lavé avec 200 cm³ d'oxyde de diéthyle, et séché. On obtient 52 g (56%) d'oxalate acide de N-[[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl]

hydroxylamine, sous la forme d'une poudre blanche fondant à 122°C.

Le bis (méthoxy-4 phényl)-4,5 (bromo-6 hexyl)-2 oxazole peut être préparé de la manière suivante:

On chauffe sous agitation, pendant 4 heures à 80°C, 223 g de bis(méthoxy-4 phényl)-1,2 (bromo-7 heptanamido)-2 éthanone dans 430 cm³ de toluène avec 222 g d'oxychlorure de phosphore. Après concentration sous pression réduite (6 kPa), le résidu est additionné de 500 cm³ d'eau glacée et agité avec 1 litre d'oxyde de diéthyle. La phase organique est décantée, lavée par 3 fois 300 cm³ d'eau, 2 fois 100 cm³ d'une solution saturée en bicarbonate de sodium, 2 fois 100 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (5,2 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de 4,4 cm de diamètre contenant 300 g de gel de silice (50 à 200 µ). On élue, par 2 litres d'oxyde de diisopropyle en recueillant des fractions de 200 cm³. On concentre à sec les fractions comprises entre 0,5 litre et 2 litres. On obtient ainsi 184,5 g (86%) de bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 (bromo-6 hexyl)-2 oxazole, sous la forme d'une huile jaunâtre directement utilisable dans la réaction ultérieure.

Spectre de RMN du proton (200 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz):

2,84 (t, J=7,5, -N=C-CH₂-);
 3,42 (t, J=7, -CH₂Br);
 3,82 (2s, -OCH₃).

La bis (méthoxy-4 phényl)-1,2 (bromo-7 heptanamido)-2 éthanone peut être préparée de la manière suivante:

A une suspension, refroidie à 5°C et agitée, de 154 g de chlorhydrate d'amino-2 bis(méthoxy-4 phényl)-1,2 éthanone (obtenu selon G.DREFAHL et M.HARTMAN, Ann. Chem., 589, 82-90 (1954)) dans 600 cm³ de dichlorométhane contenant 119,5 g de chlorure de l'acide bromo-7 heptanoïque (préparé selon R.C. ELDERFIELD, et coll., Croat. Chem. Acta, 35, 85-91 (1963)), on ajoute en 2 heures une solution de 99 g de pyridine dans 125 cm³ de dichlorométhane. On agite le mélange 20 heures à la température ambiante. On ajoute 150 cm³ d'eau, décante la phase organique qui est lavée avec 2 fois 100 cm³ d'acide chlorhydrique normal puis à l'eau (2 fois 60 cm³). On sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite (0,2 kPa). On obtient 223 g (96%) de bis (méthoxy-4 phényl)-1,2 (bromo-7 heptanamido)-2 éthanone, sous la forme d'une huile jaunâtre directement utilisée dans l'étape ultérieure.

Spectre de RMN du proton (200 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)

2,22 (t, J=7,5, O=C-CH₂-);
 3,34 (t, J=7, -CH₂Br);
 3,71 et 3,79 (2s, deux -OCH₃);
 6,47 (d, J=7, -CO-CH-N);
 7,05 (d, J=7, -CONH-).

Exemple 2

On peut préparer la N-[[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl] hydroxylamine selon les conditions définies dans l'exemple 1. On traite 17,5 g de [[bis (méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl]-2 dihydro-2,5 méthyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle dans 100 cm³ d'acide acétique par 66 cm³ d'acide chlorhydrique 6N. On concentre à sec. Après traitement on purifie le produit brut de la réaction par chromatographie sur une colonne de 3 cm de diamètre, contenant 80 g de gel de silice (50 à 200 µ). On élue, en recueillant des fractions de 100 cm³, par 2,3 litres d'un mélange d'oxyde de diisopropyle-méthanol (95-5 en volume). On concentre à sec sous pression réduite (0,2 kPa) les fractions comprises entre 1 et 2,3 litres. On obtient 8,2 g (64%) de N-[[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl] hydroxylamine, sous la forme d'une huile incolore.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)

2,85 (t, J=7,5, -N=C-CH₂-);
 2,98 (t, J=7, >N-CH₂-);
 3,84 (s, deux -OCH₃);
 4 à 4,8 (mf, -OH).

On peut préparer le [[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl]-2 dihydro-2,5 méthyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle selon l'exemple 1.

A partir de 34,5 g de bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 (bromo-5 pentyl)-2 oxazole, 16 g de sel de sodium du méthyl-3 hydroxy-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle et 0,8 g d'iodure de potassium dans 200 cm³ de diméthylformamide, on obtient après traitement un résidu visqueux. On chromatographie celui-ci sur une colonne de 3,8 cm de diamètre, contenant 90 g de gel de silice (50 à 200 µ). On élue, en recueillant des fractions de 150 cm³, par 1,5 litre d'un mélange d'oxyde de diisopropyle-acétate d'éthyle (50-50 en volume) puis par 2,1 litres d'acétate d'éthyle. Les fractions réunies de ce dernier éluant, sont concentrées à 130 cm³ et additionnées de 300

cm³ d'oxyde de diisopropyle. Onessore le précipité obtenu, sèche, et obtient 19 g (45%) de [(bis (méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl)-2 dihydro-2,5 méthyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle, sous la forme de cristaux blancs fondant à 127°C.

On peut préparer le bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 (bromo-5 pentyl)-2 oxazole dans les conditions de l'exemple

5 1.

On chauffe 37,5 g de bis (méthoxy-4 phényl)-1,2 (bromo-6 hexanamido)-2 éthanone, 135 cm³ de toluène et 38 g d'oxychlorure de phosphore. On isole, après traitements 34,5 g (86%) de bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 (bromo-5 pentyl)-2 oxazole sous la forme d'une huile visqueuse directement utilisée dans l'étape ultérieure.

Spectre de RMN du proton (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)

10 2,82 (t, J=7,5, -N=C-CH₂-)

3,41 (t, J=7, -CH₂-Br)

3,79 (s, deux -OCH₃)

La bis (méthoxy-4 phényl)-1,2 (bromo-6 hexanamido)-2 éthanone peut être préparée comme dans l'exemple 1.

15

A partir de 64,6 g de chlorhydrate d' amino-2 bis(méthoxy-4 phényl)-1,2 éthanone (obtenu selon G.DREFAHL et M.HARTMAN, Ann.Chem., 589, p.82-90 (1954)) dans 250 cm³ de dichlorométhane contenant 47 g de chlorure de l'acide bromo-6 hexanoïque, on ajoute en 50 minutes une solution de 41,5 g de pyridine dans 50 cm³ de dichlorométhane. On agite le mélange 20 heures à la température ambiante. On ajoute 60 cm³ d'eau, décante la phase organique qui est lavée avec 2 fois 50 cm³ d'acide chlorhydrique normal, puis à l'eau (2 fois 30 cm³). On sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite (0,2 kPa). Le résidu solide est recristallisé dans un mélange de 80 cm³ d'isopropanol et de 1300 cm³ d'oxyde de diisopropyle. On obtient 84,9 g (90%) de bis (méthoxy-4 phényl)-1,2 (bromo-6 hexanamido)-2 éthanone sous la forme de cristaux blancs fondant à 93°C.

25

Exemple 3

On peut préparer l'oxalate acide de N-[(bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl) hydroxylamine selon les conditions définies dans l'exemple 1.

30

On traite 11 g de [(bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl)-2 dihydro-2,5 méthyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle dans 20 cm³ d'acide acétique par 40 cm³ d'acide chlorhydrique 6N. On concentre à sec. Après traitement on purifie le produit brut de la réaction par chromatographie sur une colonne de 2 cm de diamètre, contenant 50 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue, par 0,75 litre d'un mélange d'oxyde de diisopropyle-acétate d'éthyle (50-50 en volume) en recueillant des fractions de 25 cm³. On concentre à sec sous pression réduite (0,2 kPa) les fractions comprises entre 0,25 et 0,75 litre. On obtient 8 g d'une huile jaune pâle. A la solution de celle-ci dans 30 cm³ d'acétate d'éthyle, on ajoute une solution de 1,35 g d'acide oxalique dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle. On précipite le sel attendu par addition de 100 cm³ d'oxyde de diisopropyle. Le solide est essoré et séché. On obtient 5 g (50%) d'oxalate acide de N-[(bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl) hydroxylamine, sous la forme de cristaux blancs fondant à 165°C.

35

On peut préparer le [(bis (chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl)-2 dihydro-2,5 méthyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle selon l'exemple 1.

40

A partir de 13,5 g de bis(chloro-4 phényl)-4,5 (bromo-6 hexyl)-2 oxazole, 6 g de sel de sodium du méthyl-3 hydroxy-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle et 1 g d'iodure de potassium dans 80 cm³ de diméthylformamide. On recristallise le produit issu de la réaction dans 150 cm³ d'acétate d'isopropyle. On obtient 11 g (68%) d'une poudre blanche fondant à 115°C.

45

On peut préparer le bis(chloro-4 phényl)-4,5 (bromo-6 hexyl)-2 oxazole de la manière suivante :

On chauffe 4 heures à 90°C, 18 g de bis (chloro-4 phényl)-1,2 (bromo-7 heptanamido)-2 éthanone en solution dans 150 cm³ de toluène et 12,8 g de tribromure de phosphore. A température ambiante, on additionne 150 cm³ d'acétate d'éthyle, 150 cm³ d'eau et 100 cm³ d'une solution de soude 2N. On agite et décante la phase organique. On lave celle-ci par 3 fois 50 cm³ d'eau, 40 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre sous pression réduite (5,2 kPa). On chromatographie le produit de la réaction, sur une colonne de 3 cm de diamètre, contenant 100 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue, en recueillant des fractions de 50 cm³, par 0,8 litre d'un mélange d'oxyde de diisopropyle-hexane (50-50 en volume). Les fractions comprises entre 0,5 et 0,8 litre sont concentrées à sec sous pression réduite (0,2 kPa). Le résidu huileux obtenu cristallise dans 100 cm³ d'éther de pétrole. On obtient 13,5 g (78%) de cristaux blancs fondant à 30°C.

55

On peut préparer la bis (chloro-4 phényl)-1,2 (bromo-7 heptanamido)-2 éthanone selon l'exemple 1.

A partir de 15,8 g de chlorhydrate d' amino-2 bis(chloro-4 phényl)-1,2 éthanone (obtenu selon G.DREFAHL et coll., Ann. Chem., 589, 82-90 (1954)) dans 100 cm³ de dichlorométhane contenant 12 g de chlorure de l'acide

bromo-7 heptanoïque, on ajoute 10 g de pyridine dans 12 cm³ de dichlorométhane. On extrait et cristallise le résidu solide obtenu dans 200 cm³ d'oxyde de diisopropyle. On isole 19 g (80%) de cristaux blancs fondant à 98°C.

5 Exemple 4

On peut préparer l'oxalate acide de N-[[bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-5 penty] hydroxylamine de la manière suivante:

On chauffe sous agitation pendant 16 heures à 120°C, 10 g de [[bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-5 penty]-2 dihydro-2,5 méthyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle en solution dans 50 cm³ d'acide acétique, avec 100 cm³ d'acide chlorhydrique 6N. Le mélange est ramené à 60°C puis concentré à sec sous pression réduite (5,2 kPa). Le résidu est dissous dans 0,1 litre d'eau, et la solution lavée avec 0,1 litre d'oxyde de diéthyle. La solution aqueuse décantée est additionnée de 10 cm³ de soude 5N et extraite avec 2 fois 50 cm³ d'oxyde de diéthyle. Les extraits étherés réunis sont lavés avec 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et le solvant évaporé. Le résidu, en solution dans 100 cm³ d'oxyde de diéthyle, est salifié par addition d'une solution de 2 g d'acide oxalique dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle. Le sel obtenu est essoré, et recristallisé dans 100 cm³ d'éthanol. On obtient 5,5 g (60%) d'oxalate acide de N-[[bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-5 penty] hydroxylamine sous la forme de cristaux blancs fondant à 145°C.

Selon l'exemple 1, on peut préparer le [[bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-5 penty]-2 dihydro-2,5 méthyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle. On chauffe sous agitation, 8 g de sel de sodium du méthyl-3 hydroxy-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle en suspension dans 100 cm³ de diméthylformamide avec 15 g de bis(chloro-4 phényl)-4,5 (bromo-5 penty)-2 oxazole et 1 g d'iodure de potassium. On recristallise le produit issu de la réaction dans 100 cm³ d'acétate d'isopropyle et on obtient 10 g (55%) d'une poudre blanche fondant à 128°C.

On peut préparer le bis(chloro-4 phényl)-4,5 (bromo-5 penty)-2 oxazole de la manière suivante:

On chauffe sous agitation pendant 3 heures à 110°C, 17 g de bis(chloro-4 phényl)-1,2 (bromo-6 hexanamido)-2 éthanone dans 100 cm³ de toluène, et 14,2 g de tribromure de phosphore. A température ambiante, on additionne 100 cm³ d'oxyde de diéthyle et 100 cm³ d'une solution de soude 2N. On agite 0,5 heure et décante la phase organique. On lave celle-ci par 3 fois 50 cm³ d'eau, 40 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre sous pression réduite (5,2 kPa). Le résidu huileux obtenu cristallise dans 100 cm³ d'oxyde de diisopropyle. On obtient 15 g (92%) de cristaux blancs fondant à 92°C.

On peut préparer la bis (chloro-4 phényl)-1,2 (bromo-6 hexanamido)-2 éthanone selon l'exemple 1:

A partir de 15 g de chlorhydrate d'amino-2 bis(chloro-4 phényl)-1,2 éthanone dans 100 cm³ de dichlorométhane contenant 11,8 g de chlorure de l'acide bromo-6 hexanoïque, on ajoute 10 g de pyridine dans 10 cm³ de dichlorométhane. On recristallise le résidu solide dans 150 cm³ d'oxyde de diisopropyle. On isole 17,5 g (80%) de cristaux blancs fondant à 105°C.

Exemple 5

On peut préparer l'oxalate acide de N-[(diphényl-4,5 oxazolyl-2)-5 penty] hydroxylamine, selon les conditions définies dans l'exemple 1 :

On traite 18,8 g de [(diphényl-4,5 oxazolyl-2)-5 penty]-2 dihydro-2,5 méthyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle en solution dans 40 cm³ d'acide acétique pur avec 80 cm³ d'acide chlorhydrique 6N. On extrait le produit de la réaction comme dans l'exemple 1. Le résidu, en solution dans 150 cm³ de dichlorométhane, est salifié par addition de 3,1 g d'acide oxalique anhydre. Le solide résultant est essoré et séché. On obtient 10,65 g (64%) d'oxalate acide de N-[(diphényl-4,5 oxazolyl-2)-5 penty] hydroxylamine sous la forme d'une poudre blanche fondant à 139°C.

On peut préparer le [(diphényl-4,5 oxazolyl-2)-5 penty]-2 dihydro-2,5 méthyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle selon l'exemple 1 :

On chauffe, pendant 20 heures à 105°C, 13,6 g de sel de sodium du méthyl-3 hydroxy-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle dans 70 cm³ de diméthylformamide avec 25,2 g de diphényl-4,5 (bromo-5 penty)-2 oxazole et 0,7 g d'iodure de potassium. Après traitement, on chromatographie le produit obtenu sur une colonne de 4,4cm de diamètre, contenant 280 g de gel de silice (50 à 200µ). On élue, en recueillant des fractions de 250 cm³, par 5 litres d'un mélange d'oxyde de diisopropyle-acétate d'éthyle (80-20 en volume), puis par 4,5 litres d'un mélange à parties égales (vol/vol) d'oxyde de diisopropyle et d'acétate d'éthyle. On concentre à sec les fractions du dernier mélange. On obtient 18,6 g (59%) de [(diphényl-4,5 oxazolyl-2)-5 penty]-2 dihydro-2,5 méthyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle sous la forme d'une huile jaunâtre directement utilisée dans la

réaction ultérieure.

Spectre de RMN du proton (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

1,35 (t, J=7, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$);

2,55 (s, $-\text{CH}_3$);

5 2,87 (t, J=7, $-\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2-$);

3,89 (t, J=7, $-\text{CH}_2-\text{N}$);

4,31 (q, J=7, $-\text{COOCH}_2-\text{CH}_3$).

On peut préparer le diphenyl-4,5 (bromo-5 pentyl)-2 oxazole selon l'exemple 1.

On chauffe sous agitation pendant 4 heures à 110 °C, 50,5 g de diphenyl-1,2 (bromo-8 hexanamido)-2 éthanone dans 130 cm^3 de toluène, avec 42,2 g de tribromure de phosphore. Après traitement, on chromatographie le produit de la réaction sur une colonne de 4,4 cm de diamètre, contenant 200 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue, en recueillant des fractions de 300 cm^3 , par 3 litres d'hexane puis par 4,5 litres d'un mélange d'oxyde de diisopropyle-hexane (10-90 en volume). On concentre à sec sous pression réduite (5,2 kPa) les fractions réunies du dernier mélange éluant. On obtient 25,3 g (52%) de diphenyl-4,5 (bromo-5 pentyl)-2 oxazole sous la forme d'une huile jaunâtre directement utilisée dans la réaction ultérieure.

Spectre de RMN du proton (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

2,9 (t, J=7,5, $-\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2-$);

3,45 (t, J=7, $-\text{CH}_2-\text{Br}$).

On peut préparer le diphenyl-1,2 (bromo-6 hexanamido)-2 éthanone selon l'exemple 1.

20 A partir de 12,9 g de chlorhydrate d'amino-2 diphenyl-1,2 éthanone dans 63 cm^3 de dichlorométhane contenant 11,7 g de chlorure de l'acide bromo-6 hexanoïque, on ajoute 10,3 g de pyridine dans 13 cm^3 de dichlorométhane. Le produit, après traitement, est recristallisé dans 100 cm^3 d'oxyde de diisopropyle. On obtient 15,1 g (74%) de cristaux blancs fondant à 92°C.

25 Exemple 6

Selon l'exemple 7 ci-après, on peut préparer la N-[[bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl-2] hydroxylamine (R,S) comme suit:

On chauffe un mélange de 11 g de bis(chloro-4 phényl)-4,5 (bromo-4 butyl)-2 oxazole en solution dans 30 cm^3 de diméthylformamide, et du dérivé sodé de l'acétylacétate d'éthyle, obtenu à partir de 7,5 g d'acétylacétate d'éthyle, dans 40 cm^3 de diméthylformamide, 1,4 g d'hydruure de sodium à 50% et 0,1 g d'iodure de potassium. On purifie le produit issu de la réaction par chromatographie sur une colonne de 3,8 cm de diamètre, contenant 200 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue, en recueillant des fractions de 200 cm^3 , avec 3,6 litres d'un mélange à parties égales d'oxyde de diisopropyle et d'hexane. On concentre à sec les fractions comprises entre 1,6 et 3,6 litres. On obtient 8,2 g d'une huile jaunâtre. On chauffe celle-ci dans 90 cm^3 d'acide chlorhydrique 5N et 45 cm^3 d'acide acétique. On chromatographie le produit de la réaction sur une colonne de 3 cm de diamètre, contenant 120 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue, en recueillant des fractions de 100 cm^3 , par 1,5 litre d'oxyde de diisopropyle. On concentre à sec les fractions comprises entre 0,6 et 1,5 litre. On obtient 6,2 g (89%) d'une huile incolore. On dissout celle-ci dans 70 cm^3 d'éthanol, ajoute une solution de 2,7 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 8 cm^3 d'eau, et 6,6 g de pyridine. On chauffe ce mélange 8 heures à reflux. Après traitement, on obtient 6,4 g d'une huile jaune pâle. On dissout cette dernière dans 70 cm^3 d'acide acétique et on ajoute 1,4 g de cyanoborhydruure de sodium. Le produit de la réaction est chromatographié sur une colonne de 2 cm de diamètre, contenant 35 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue, en recueillant des fractions de 100 cm^3 , par 0,3 litre d'oxyde de diisopropyle, puis par 1,1 litre d'un mélange d'oxyde de diisopropyle-méthanol (98-2 en volume). La concentration à sec des fractions de ce dernier mélange donne 5,7 g (90%) de N-[[bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl-2] hydroxylamine (R,S) sous la forme de cristaux blancs fondant à 90°C.

On peut préparer le bis(chloro-4 phényl)-4,5 (bromo-4 butyl)-2 oxazole selon les conditions définies dans l'exemple 7.

50 A une suspension de 20 g de chlorhydrate d'amino-2 bis(chloro-4 phényl)-1,2 éthanone dans 150 cm^3 de dichlorométhane contenant 13,5 g de chlorure de bromo-5 pentanoyl, on ajoute 11,2 g de pyridine dans 12 cm^3 de dichlorométhane. On recristallise le résidu solide obtenu dans 75 cm^3 d'oxyde de diisopropyle. On isole 20 g (71%) de bis(chloro-4 phényl)-1,2 (bromo-5 pentanamido)-2 éthanone, cristaux blancs fondant à 102°C.

55 On chauffe sous agitation pendant 4 heures à 90°C, 20 g de bis(chloro-4 phényl)-1,2 (bromo-5 pentanamido)-2 éthanone dans 150 cm^3 de toluène, avec 14,5 g de tribromure de phosphore. A température ambiante, on additionne 100 g de glace, 150 cm^3 d'oxyde de diéthyle et 100 cm^3 d'une solution de soude 2N. On agite 0,5 heure et décante la phase organique. On lave celle-ci par 3 fois 50 cm^3 d'eau, 40 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre sous pression réduite (5,2 kPa).

On chromatographie le produit de la réaction sur une colonne de 3,8 cm de diamètre, contenant 200 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue, en recueillant des fractions de 150 cm³, avec 1,8 litre d'un mélange d'oxyde de diisopropyle-hexane (50-50 en volume). On concentre à sec sous pression réduite (5,2 kPa) les fractions comprises entre 0,6 et 1,8 litre. Le résidu solide est recristallisé dans 100 cm³ d'hexane. On obtient 11 g (57%) de bis(chloro-4 phényl)-4,5 (bromo-4 butyl)-2 oxazole, sous la forme d'une poudre jaune fondant à 79°C.

Exemple 7

L'oxalate acide de la N-[[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazoly-2]-7 heptyl-2] hydroxylamine (R,S) peut être préparé de la manière suivante:

On agite à 10°C une solution de 9,9g de [bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazoly-2]-7 hydroxyimino-2 heptane dans 110 cm³ d'acide acétique et on ajoute en 20 minutes 2,1 g de cyanoborohydrure de sodium. Après 2 heures à cette température, le mélange est traité par 200 g de glace, 200 cm³ de soude 10N puis extrait avec 2 fois 200 cm³ d'oxyde de diéthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par 4 fois 50 cm³ d'eau, 40 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, et séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous pression réduite (5,2 kPa). Le résidu de l'évaporation est chromatographié sur une colonne de 2 cm de diamètre, contenant 100 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue par un mélange d'oxyde de diisopropyle-méthanol (98-2 en volume), puis par 1,4 litre d'un mélange d'oxyde de diisopropyle-méthanol (95-5 en volume) en recueillant des fractions de 100 cm³. L'évaporation des fractions de ce dernier mélange donne 7,7 g (85%) de N-[[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazoly-2]-7 heptyl-2] hydroxylamine (R,S) sous la forme d'une huile visqueuse et incolore.

A une solution agitée de 1,4 g du dérivé de l'hydroxylamine obtenue ci-dessus dans 40 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 0,3 g d'acide oxalique. La solution résultante est concentrée sous pression réduite (5,2 kPa), puis le résidu solide dissous dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Le sel formé est précipité de sa solution dans l'acétate d'éthyle par addition de 100 cm³ d'oxyde de diisopropyle. Le solide est essoré et séché. On obtient 1,4 g (82%) d'oxalate acide de N-[[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazoly-2]-7 heptyl-2] hydroxylamine (R,S) sous la forme d'une poudre blanche cristalline fondant à 80°C.

On peut préparer le [bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazoly-2]-7 hydroxyimino-2 heptane de la manière suivante:

A une suspension de 36,7 g de chlorhydrate d'amino-2 bis(méthoxy-4 phényl)-1,2 éthanone dans 250 cm³ de dichlorométhane contenant 23,8 g de chlorure de bromo-5 pentanoyl, on ajoute 21 g de pyridine dans 25 cm³ de dichlorométhane, selon les conditions définies dans l'exemple 1 et on isole 47,2 g d'une huile brunâtre. On dissout celle-ci dans 250 cm³ de toluène, et traite par 49 g d'oxychlorure de phosphore. On chromatographie le produit issu de la réaction sur une colonne de 5,8 cm de diamètre, contenant 400 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue avec 2,5 litres d'oxyde de diisopropyle, en recueillant des fractions de 250 cm³. On concentre à sec sous pression réduite (5,2 kPa) les fractions comprises entre 1 et 2,5 litres. On obtient 33 g (75%) de bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 (bromo-4 butyl)-2 oxazole, sous la forme d'une huile jaunâtre.

Spectre de RMN du proton (200 MHz, CDCl₃, δ en ppm et J en Hz):

2,89 (t, J=7,5, -N=C-CH₂);

3,47 (t, J=7,5, -CH₂-Br);

3,84 (s, deux -OCH₃).

On dissout 14 g de l'oxazole obtenu ci-dessus, dans 30 cm³ de diméthylformamide et ajoute la solution au dérivé sodé de l'acétylacétate d'éthyle, obtenu à partir de 10 g d'acétylacétate d'éthyle, dans 40 cm³ de diméthylformamide et 1,9 g d'hydrure de sodium à 50%. On ajoute au mélange 0,1 g d'iodure de potassium et chauffe 10 heures à 80°C. A la température ambiante on dilue avec 150 cm³ d'eau glacée, extrait avec 2 fois 150 cm³ d'oxyde de diéthyle. Les extraits organiques réunis sont lavés par 5 fois 40 cm³ d'eau, 30 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium et séchés sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous pression réduite (5,2 kPa). On chromatographie le résidu sur une colonne de 3,8 cm de diamètre, contenant 280 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue avec 2,5 litres d'oxyde de diisopropyle en recueillant des fractions de 100 cm³. On concentre à sec les fractions comprises entre 1,2 et 2,5 litres. On obtient 9,8 g de [bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazoly-2]-6 acétyl-2 hexanoate d'éthyle sous la forme d'une huile jaunâtre.

Spectre de RMN du proton (200 MHz, CDCl₃, δ en ppm et J en Hz):

1,27 (t, J=7, -CH₂-CH₃);

2,24 (s, -COCH₃);

2,84 (t, J=7,5, -N=C-CH₂);

3,45 (t, J=7,5, -OCO-CH-CO);

3,84 (s, deux -OCH₃);

4,2 (q, J=7,5, -O-CH₂-CH₃).

On dissout le dérivé de l'hexanoate d'éthyle, obtenu dans l'étape ci-dessus, dans 100 cm³ d'acide chlorhydrique 5N et chauffe sous agitation 3 heures au reflux. On refroidit, ajoute 150 cm³ d'eau et extrait le mélange avec de l'éther éthylique (2 fois 150 cm³). On lave les extraits organiques réunis avec 4 fois 50 cm³ d'eau, 50 cm³ d'une solution saturée en bicarbonate de sodium, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre à sec. Le résidu de l'évaporation est chromatographié sur une colonne de 3,8 cm de diamètre, contenant 160 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue par 2,7 litres d'un mélange d'oxyde de diisopropyle-méthanol (98-2 en volumes), en recueillant des fractions de 150 cm³. On concentre à sec les fractions comprises entre 1,2 et 2,7 litres et on obtient 7,5 g (90%) de [bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptanone-2 sous la forme d'une huile jaune pâle.

10 Spectre de RMN du proton (200 MHz, CDCl₃, δ en ppm et J en Hz):

2,14 (s, -OC-CH₃);
2,47 (t, J=7, -CH₂-CO-);
2,83 (t, J=7,5, -N=C-CH₂-);
3,82 (s, deux -OCH₃).

15 On dissout l'heptanone obtenue ci-dessus dans 90 cm³ d'éthanol contenant 3,9 g de chlorhydrate d'hydroxylamine en solution dans 8 cm³ d'eau. Le mélange est additionné de 8,8 g de pyridine puis chauffé 6 heures à reflux. Après refroidissement, on concentre à sec et ajoute 50 cm³ d'eau et 200 cm³ d'oxyde de diéthyle. On décante la phase étherée et lave celle-ci par 5 fois 40 cm³ d'eau, 30 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre sous pression réduite (5,2 kPa). On obtient 9g de [bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-7 hydroxylimino-2 heptane, sous la forme d'une huile visqueuse, directement mise en oeuvre dans l'étape ultérieure.

Spectre de RMN du proton, mélange des oximes isomères (E) et (Z) (200 MHz, CDCl₃, δ en ppm et J en Hz):

1,86 et 1,88 (2s, -C-CH₃ des deux isomères);
25 2,83 (t, J=7,5, -N=C-CH₂-);
7,8 à 8,5 et 8,62 (2 mf, =N-OH des deux isomères).

Exemple 8

30 On ajoute à une solution de 3,5 g de [(chloro-4 phényl)-4 (méthoxy-4 phényl)-5 oxazolyl-2]-6 hexanal dans 50 cm³ d'éthanol une solution de 1,5 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 5 cm³ d'eau et 4 g de pyridine. On chauffe sous agitation 6 heures au reflux et concentre à sec sous pression réduite. On ajoute au résidu 40 cm³ d'eau, extrait avec de l'éther éthylique (2 fois 50 cm³), lave les extraits organiques réunis avec 3 fois 30 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre à sec. On chromatographie le produit de la réaction sur une colonne de 2,8 cm de diamètre, contenant 40 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue, en recueillant des fractions de 20 cm³, par 0,4 litre d'oxyde de diisopropyle. On concentre à sec les fractions comprises entre 0,1 et 0,4 litre. On obtient 3,3 g d'une huile jaunâtre. On dissout l'huile obtenue dans 50 cm³ d'acide acétique et additionne 1,5 g de cyanoborohydrure de sodium. On agite le mélange 2 heures à 10°C. On traite celui-ci à 0°C par addition de 100 cm³ de soude 10N et extrait par 2 fois 100 cm³ d'oxyde de diéthyle. Les extraits organiques réunis sont lavés par 4 fois 40 cm³ d'eau, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés sous vide. On obtient 2,2 g d'une huile incolore utilisée telle quelle pour la préparation du produit de l'exemple d'utilisation 11.

On peut préparer le [(chloro-4 phényl)-4 (méthoxy-4 phényl)-5 oxazolyl-2]-6 hexanal de la manière suivante:

45 On agite 4 heures à 20°C, 4,3 g de [(chloro-4 phényl)-4 (méthoxy-4 phényl)-5 oxazolyl-2]-6 hexanol dans 70 cm³ de dichlorométhane et 3,6 g de chlorochromate de pyridinium. On filtre le précipité sur charcel et concentre sous vide le filtrat. On chromatographie l'huile obtenue sur une colonne de 2 cm de diamètre, contenant 50 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue, en recueillant des fractions de 20 cm³, par 0,4 litre d'oxyde de diisopropyle. On concentre à sec les fractions comprises entre 0,1 et 0,4 litre. On obtient une huile qui cristallise dans 30 cm³ d'hexane. On obtient 3,5 g (81%) de cristaux blancs fondant à 60°C.

On peut préparer le [(chloro-4 phényl)-4 (méthoxy-4 phényl)-5 oxazolyl-2]-6 hexanol de la manière suivante:

55 Selon l'exemple 1, à une suspension agitée et refroidie à 5°C de 6,2 g de chlorhydrate d' amino-2 (chloro-4 phényl)-2 (méthoxy-4 phényl)-1 éthanone [G. DREFAHL, G. HEUBLEIN, K. FRITZSCHE et R. SIEMANN, J. Prakt. Chem., 32, p 307 à 310, (1968)] dans 50 cm³ de dichlorométhane contenant 4,9 g de chlorure de bromo-7 heptanoyle, on ajoute 4 g de pyridine dans 5 cm³ de dichlorométhane. On isole, comme décrit à l'exemple 1, 8 g d'une huile épaisse jaunâtre. On traite la solution de celle-ci dans 50 cm³ de toluène par 3 g d'oxychlorure de phosphore. On purifie le produit issu de la réaction par chromatographie sur une colonne de 2,8 cm de dia-

mètre, contenant 150 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue par 0,5 litre d'un mélange à parties égales (vol/vol) d'oxyde de diisopropyle et d'hexane, en recueillant des fractions de 50 cm³. On concentre à sec les fractions comprises entre 0,2 et 0,5 litre. On obtient 7 g d'une huile jaune clair. On dissout celle-ci dans 100 cm³ de méthyléthylcétone, ajoute 3,1 g d'acétate de potassium, 0,05 g de bromure de tétraéthylammonium et chauffe le mélange 20 heures à 100°C. On refroidit, essore le résidu minéral, et concentre sous vide. On chromatographie le résidu obtenu sur une colonne de 2,5 cm de diamètre, contenant 50 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue, en recueillant des fractions de 50 cm³, par 0,7 litre d'un mélange à parties égales (vol/vol) d'oxyde de diisopropyle et d'hexane. On concentre à sec les fractions comprises entre 0,2 et 0,7 litre et obtient 6 g d'une huile jaune clair. On dissout celle-ci dans 50 cm³ de méthanol, ajoute 25 cm³ d'ammoniaque à 33%, et agite la solution 10 heures au reflux. On concentre sous pression réduite (5,2 kPa). On purifie par chromatographie le résidu obtenu sur une colonne de 2,5 cm de diamètre, contenant 50 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue, par 0,2 litre d'oxyde de diisopropyle, puis par 0,4 litres d'acétate d'éthyle, en recueillant des fractions de 50 cm³. On concentre à sec les éluats de ce dernier solvant, et cristallise le résidu huileux dans 30 cm³ d'hexane. On obtient 4,3 g (79%) de [(chloro-4 phényl)-4 (méthoxy-4 phényl)-5 oxazoly-2]-6 hexanol sous forme de cristaux blancs fondant à 76°C.

Exemple 9

Selon les conditions (temps et température) définies dans l'exemple 1, on traite 38,1 g de [(diphényl-4,5 oxazoly-2)-6 hexyl]-2 dihydro-2,5 méthyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle en solution dans 80 cm³ d'acide acétique pur avec 160 cm³ d'acide chlorhydrique 6N. On extrait le produit de la réaction comme dans l'exemple cité. Le résidu, en solution dans 100 cm³ de dichlorométhane, est salifié par addition de 6,4 g d'acide oxalique anhydre. Le solide résultant est essoré et séché. On obtient 21,8 g (63%) d'oxalate acide de N-[(diphényl-4,5 oxazoly-2)-6 hexyl] hydroxylamine sous la forme d'une poudre blanche fondant à 153°C.

On peut préparer le [(diphényl-4,5 oxazoly-2)-6 hexyl]-2 dihydro-2,5 méthyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle selon l'exemple 1:

On chauffe, pendant 20 heures à 105°C, 17,5 g de sel de sodium du méthyl-3 hydroxy-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle dans 70 cm³ de diméthylformamide avec 33 g de diphényl-4,5 (bromo-6 hexyl)-2 oxazole et 0,8 g d'iode de potassium. Après traitement, on chromatographie le produit obtenu sur une colonne de 4,4 cm de diamètre, contenant 300 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue, en recueillant des fractions de 250 cm³, par 1 litre d'oxyde de diisopropyle puis par 1,5 litre d'un mélange à parties égales (vol/vol) d'oxyde de diisopropyle et d'acétate d'éthyle. On concentre à sec les fractions du dernier mélange. On obtient 38,1 g (93%) de [(diphényl-4,5 oxazoly-2)-6 hexyl]-2 dihydro-2,5 méthyl-3 oxo-5 isoxazolecarboxylate-4 d'éthyle sous la forme d'une huile jaunâtre directement utilisée dans la réaction ultérieure.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, CDCl₃, δ en ppm et J en Hz) :

1,33 (t, J=7, -CH₂-CH₃);
2,49 (s, -CH₃);
2,83 (t, J=7,5, -N=C-CH₂);
3,84 (t, J=7, >N-CH₂);
4,27 (q, J=7, -COOCH₂CH₃).

On peut préparer le diphényl-4,5 (bromo-6 hexyl)-2 oxazole selon l'exemple 6.

On chauffe sous agitation pendant 4 heures à 110°C, 42,4 g de diphényl-1,2 (bromo-7 heptanamido)-2 éthanone dans 100 cm³ de toluène, avec 34,2 g de tribromure de phosphore. Après traitement, on chromatographie le produit de la réaction sur une colonne de 4,4 cm de diamètre, contenant 300 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue, en recueillant des fractions de 200 cm³, par 2 litres d'oxyde de diisopropyle. On concentre à sec sous pression réduite (5,2 kPa) les fractions comprises entre 0,4 et 2 litres. On obtient 33 g (81%) de diphényl-4,5 (bromo-6 hexyl)-2 oxazole sous la forme d'une huile jaunâtre directement utilisée dans la réaction ultérieure.

Spectre de RMN du proton (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm et J en Hz) :

2,86 (t, J=7, -N=C-CH₂);
3,4 (t, J=7, -CH₂Br).

On peut préparer le diphényl-1,2 (bromo-7 heptanamido)-2 éthanone selon l'exemple 1.

A partir de 49,4 g de chlorhydrate d' amino-2 diphényl-1,2 éthanone dans 240 cm³ de dichlorométhane contenant 47,8 g de chlorure de l'acide bromo-7 heptanoïque, on ajoute 39,7 g de pyridine dans 50 cm³ de dichlorométhane. Le produit, après traitement, est recristallisé dans 70 cm³ d'acétate d'isopropyle. On obtient 42,4 g (52%) de cristaux blancs fondant à 93°C.

Les produits selon l'invention peuvent conduire à des dérivés de l'oxazole de formule générale (XIII) en offrant comme illustré ci-après dans les exemples d'utilisation.

EXEMPLE D'UTILISATION 1

On chauffe 4 heures au reflux le mélange de 15 g d'oxalate acide de N-[[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl] hydroxylamine, 5,5 g de cyanate de potassium, 61 cm³ de tétrahydrofuranne et 6 cm³ d'eau. Après refroidissement, on ajoute 200 cm³ d'eau et 600 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée avec 5 fois 50 cm³ d'eau, 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à environ 150 cm³. On essore et sèche le solide formé. On obtient 8,9 g (65%) de N-[[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl] N-hydroxyurée, sous forme de cristaux blancs fondant à 127°C.

EXEMPLE D'UTILISATION 2

La N-[[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl] N-hydroxyurée peut être préparée de la manière suivante :

A une solution de 3,45 g de N-[[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl] hydroxylamine en solution dans 18 cm³ de tétrahydrofuranne et 2 cm³ d'eau, on ajoute sous agitation 0,82 g d'acide oxalique puis 1,61 g de cyanate de potassium et chauffe au reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, on ajoute 20 cm³ d'eau et 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée avec 5 fois 20 cm³ d'eau, 50 cm³ de solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, évaporée à sec. On chromatographie le résidu de l'évaporation sur une colonne de 1,6 cm de diamètre, contenant 50 g de gel de silice (50 à 200 µ). On élue, en recueillant des fractions de 100 cm³, par 1,8 litre d'acétate d'éthyle. On concentre à sec sous pression réduite (0,2 kPa) les fractions comprises entre 0,5 et 1,8 litre. On obtient 1,15 g (30%) de N-[[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl] N-hydroxyurée, sous la forme d'un solide jaunâtre fondant à 60°C.

EXEMPLE D'UTILISATION 3

On chauffe 4 heures au reflux un mélange de 1,8 g d'oxalate acide de N-[[bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl] hydroxylamine, 0,65 g de cyanate de potassium, dans 10 cm³ de tétrahydrofuranne et 1 cm³ d'eau. Après refroidissement, on ajoute 30 cm³ d'eau et 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée avec 3 fois 20 cm³ d'eau, 20 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (5,2 kPa). L'huile obtenue cristallise dans 25 cm³ de diéthyle oxyde. Le précipité est essoré et recristallisé dans 12 cm³ d'acétate d'isopropyle, et on obtient 1,1 g (67%) de N-[[bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl] N-hydroxyurée, sous la forme de cristaux blancs fondant à 124°C.

EXEMPLE D'UTILISATION 4

La N-[[bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl]-2 N-hydroxyurée (R,S) peut être préparée de la manière suivante:

On dissout 2,6 g de N-[[bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl]-2 hydroxylamine (R,S) dans 50 cm³ de tétrahydrofuranne contenant 6,8 cm³ d'acide chlorhydrique normal. On ajoute à la solution 0,55 g de cyanate de potassium et agite le mélange 5 heures au reflux. Après évaporation à sec, on ajoute 150 cm³ d'oxyde de diéthyle et 30 cm³ d'eau. On lave la solution étherée avec 3 fois 30 cm³ d'eau, 30 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium et concentre à sec. On chromatographie le résidu sur une colonne de 2 cm de diamètre contenant 20 g de gel de silice (50 à 200 µ). On élue avec 1,2 litre d'acétate d'éthyle, en recueillant des fractions de 100 cm³. On concentre à sec les fractions comprises entre 0,4 et 1,2 litre et obtient 1,7 g d'une huile incolore. Cette dernière cristallise dans 30 cm³ d'un mélange d'oxyde de diéthyle-oxyde de diisopropyle (35-65 en volume). On obtient 1,5 g (52%) de cristaux blancs fondant à 125°C.

EXEMPLE D'UTILISATION 5

On agite à 110°C pendant 3 heures, 27 g d'oxalate acide de N-[[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl] hydroxylamine dans 100 cm³ d'acide acétique contenant 9,5 g d'acétate de sodium et 23 g d'anhydride acétique. Après refroidissement, on ajoute 150 cm³ d'eau, agite la solution pendant 1 heure à 20°C et concentre à sec sous pression réduite (5,2 kPa). On dissout le résidu organominéral dans 200 cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ d'eau, sépare la phase organique et lave celle-ci avec 3 fois 50 cm³ d'eau, 50 cm³ d'une solution saturée

en chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre à sec. Le résidu huileux (23 g) est chromatographié sur une colonne de 2 cm de diamètre contenant 150 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue avec 1 litre d'oxyde de diisopropyle en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions comprises entre 0,15 et 1 litre sont concentrées à sec. On obtient 17 g (64%) de N-acétoxy N-[[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl] acétamide.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz) :

2, et 2,16 (2s, CH₃CO-N-OCOCH₃);

2,82 (t, J=7,5, -N=C-CH₂);

3,68 (t, J=7, >N-CH₂);

3,82 (s, deux -OCH₃).

On dissout l'acétamide obtenu ci-dessus, dans 200 cm³ de méthanol contenant 100 cm³ d'ammoniaque à 33%. On agite le mélange pendant 2 heures à 20°C. Après concentration à sec sous pression réduite, on ajoute 50 cm³ d'eau, extrait avec de l'oxyde de diéthyle (3 fois 150 cm³) et lave les solutions étherées réunies avec 100 cm³ de solution saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, filtre et élimine le solvant. On chromatographie le résidu de l'évaporation sur une colonne de 2 cm de diamètre contenant 150 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue par 2,5 litres d'acétate d'éthyle, en recueillant des fractions de 50 cm³. On concentre à sec sous pression réduite (0,2 kPa) les fractions comprises entre 1 et 1,5 litre. On obtient ainsi 10 g (64,5%) d'acide N-[[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl] acétohydroxamique, sous la forme d'une huile jaunâtre.

Spectre de RMN du proton (200 MHz, DMSO d₆, δ en ppm et J en Hz):

2 (s, -COCH₃);

2,78 (t, J=7,5, -N=C-CH₂);

3,5 (t, J=7,5, >N-CH₂);

3,79 et 3,81 (2s, deux -OCH₃);

9,7 (s, >N-OH).

EXEMPLE D'UTILISATION 6

Au mélange, agité à 0°C, de 4 g d'oxalate acide de N-[[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl] hydroxylamine, 20 cm³ de soude 2N, 25 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 1 g de chlorure d'isobutyryle. Après 2 heures à basse température puis 2 heures à 20°C, on ajoute 100 cm³ d'acétate d'éthyle; la phase organique est décantée, lavée avec 2 fois 20 cm³ d'eau, 30 cm³ d'acide chlorhydrique normal, 2 fois 30 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium; on filtre et élimine le solvant. On chromatographie le résidu de l'évaporation sur une colonne de 1,8 cm de diamètre, contenant 25 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue, en recueillant des fractions de 50 cm³, par 0,5 litre d'oxyde de diisopropyle puis par 0,7 litre d'un mélange d'oxyde de diisopropyle-acétate d'éthyle (80-20 en volume). Les fractions du dernier mélange éluant sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2kPa). On obtient 1,8 g (41%) de N-[[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl] N-hydroxy-isobutyramide, sous la forme d'une huile jaunâtre.

Spectre de RMN du proton (200 MHz, CDCl₃, δ en ppm et J en Hz) :

2,75 et 3,1 (2 mt, >CH- des 2 rotamères);

2,85 (t, J=7,5, -N=C-CH₂);

3,65 (t, J=7,5, >N-CH₂);

3,83 (s, deux -OCH₃);

8,5 et 9,2 (2 mf N-OH des deux rotamères).

EXEMPLE D'UTILISATION 7

On agite à 110°C pendant 3 heures, 6,3 g de N-[[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl-2] hydroxylamine (R,S) dans 50 cm³ d'acide acétique contenant 6,2 g d'anhydride acétique. Après refroidissement, on ajoute 50 cm³ d'eau, agite la solution pendant 1 heure à 20°C et concentre à sec sous pression réduite (5,2 kPa). On dissout le résidu organique dans 200 cm³ d'oxyde de diéthyle et 50 cm³ d'eau, sépare la phase organique et lave celle-ci avec 5 fois 50 cm³ d'eau, 30 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre à sec. Le résidu huileux (7,5 g) est chromatographié sur une colonne de 3 cm de diamètre, contenant 80 g de gel de silice (50 à 200 μ). On élue par 1,5 litre d'un mélange d'oxyde de diisopropyle-méthanol (98-2 en volume), en recueillant des fractions de 100 cm³. On concentre à sec les fractions comprises entre 0,6 et 1,5 litre et on obtient 7 g (92%) de N-acétoxy N-[[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl-2] acétamide, sous la forme d'une huile incolore.

Spectre de RMN du proton (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm et J en Hz à 300°K):

- 1,18 (d, J=7, -CH₃);
 2 et 2,17 (2s, CH₃CO-N-OCOCH₃);
 2,82 (t, J=7,5, -N=C-CH₂);
 3,85 (s, deux -OCH₃);
 4,5 (mt, >N-CH<).

On dissout 6,6 g de l'acétamide obtenu ci-dessus, dans 50 cm³ de méthanol contenant 20 cm³ d'ammoniaque à 33%. On agite le mélange pendant 2 heures à 20°C. Après évaporation à sec sous pression réduite, on ajoute 30 cm³ d'eau, extrait avec de l'oxyde de diéthyle (2 fois 150 cm³) et lave les solutions étherées réunies avec 4 fois 40 cm³ d'eau, 30 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium; on sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre à sec. Le résidu huileux est chromatographié sur une colonne de 3 cm de diamètre, contenant 90 g de gel de silice (50 à 200 µ). On élue, en recueillant des fractions de 100 cm³, par 1,2 litre d'acétate d'éthyle. On concentre à sec sous pression réduite (0,2 kPa) les fractions comprises entre 0,3 et 1,2 litre et on obtient 5,7 g (94%) d'acide N-[[bis(méthoxy-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl-2] acétohydroxamique (R,S) sous la forme d'une huile incolore.

Spectre de RMN du proton (400 MHz, DMSO d₆, δ en ppm et J en Hz) :

- 1,03 (d, J=7, -CH₃);
 1,98 (s, -COCH₃);
 2,77 (t, J=7,5, -N=C-CH₂);
 3,77 et 3,8 (2s, deux -OCH₃);
 4,43 (mt, >N-CH<);
 9,3 (s, >N-OH).

EXEMPLE D'UTILISATION 8

Selon l'exemple d'utilisation 5, on chauffe 1,45 g d'oxalate acide de N-[[bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl] hydroxylamine dans 55 cm³ d'acide acétique contenant 1,5 g d'anhydride acétique. En offrant comme décrit à l'exemple d'utilisation 5 on obtient une huile jaunâtre. On chromatographie celle-ci sur une colonne de 2 cm de diamètre contenant 30 g de gel de silice (50 à 200 µ). On élue avec 0,4 litre d'un mélange à parties égales d'oxyde de diisopropyle-acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions comprises entre 0,15 et 0,4 litre sont concentrées à sec sous pression réduite. On dissout le résidu obtenu (1,3 g) dans 20 cm³ de méthanol contenant 5 cm³ d'ammoniaque à 33%. Après agitation et traitement, on chromatographie le résidu obtenu sur une colonne de 2 cm de diamètre contenant 15 g de gel de silice (50 à 200 µ). On élue par 0,3 litre d'acétate d'éthyle, en recueillant des fractions de 20 cm³. On concentre à sec sous pression réduite (0,2 kPa) les fractions comprises entre 0,1 et 0,3 litre et cristallise le résidu huileux dans 20 cm³ d'hexane. On obtient 0,8 g (67%) d'acide N-[[bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-6 hexyl] acétohydroxamique, sous la forme de cristaux blancs fondant à 78°C.

EXEMPLE D'UTILISATION 9

Selon l'exemple d'utilisation 7, on agite à 110°C pendant 3 heures, 2,5 g d'oxalate acide de N-[[bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl] hydroxylamine dans 50 cm³ d'acide acétique contenant 3,2 g d'anhydride acétique. Après traitement, on obtient un résidu huileux qui est chromatographié sur une colonne de 2 cm de diamètre, contenant 20 g de gel de silice (50 à 200 µ). On élue, en recueillant des fractions de 20 cm³, par 0,3 litre d'un mélange d'oxyde de diisopropyle-acétate d'éthyle (50-50 en volume). On concentre à sec les fractions comprises entre 0,1 et 0,3 litre. On dissout le résidu obtenu (2 g) dans 50 cm³ de méthanol contenant 10 cm³ d'ammoniaque à 33%. On agite le mélange pendant 2 heures à 20°C. Après traitement, comme dans l'exemple d'utilisation 7, le résidu huileux est chromatographié sur une colonne de 2 cm de diamètre, contenant 20 g de gel de silice (50 à 200 µ). On élue par 0,2 litre d'acétate d'éthyle, en recueillant des fractions de 20 cm³. On concentre à sec sous pression réduite (0,2 kPa) les fractions comprises entre 0,1 et 0,2 litre. On obtient 1,5 g (82%) d'acide N-[[bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-5 pentyl] acétohydroxamique sous la forme d'une huile jaune clair.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz à 340°K) :

- 2,04 (s, >N-CO-CH₃);
 2,91 (t, J=7,5, -N=C-CH₂);
 3,7 (t, J=7, >N-CH₂).

EXEMPLE D'UTILISATION 10

Selon l'exemple d'utilisation 7, on agite 2,9 g de N-acétoxy N-[[bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl-2] acétamide, dans 60 cm³ de méthanol contenant 10 cm³ d'ammoniaque à 33%. On extrait le produit de la réaction comme dans l'exemple d'utilisation 7 et cristallise celui-ci dans 100 cm³ d'oxyde de diisopropyle. On obtient 2,2 g (83%) d'acide N-[[bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl-2] acétohydroxamique (R,S) sous la forme de cristaux fondant à 100°C.

On peut préparer le N-acétoxy N-[[bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl-2] acétamide comme suit

A partir de 3 g de N-[[bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl-2] hydroxylamine (R,S), préparée selon l'exemple d'utilisation 4, dans 30 cm³ d'acide acétique contenant 3 g d'anhydride acétique, on obtient après extraction un résidu huileux. Celui-ci est chromatographié sur une colonne de 2 cm de diamètre, contenant 40 g de gel de silice (50 à 200 µ). On élue, en recueillant des fractions de 100 cm³, par 0,4 litre d'oxyde de diisopropyle puis par 0,8 litre d'un mélange d'oxyde de diisopropyle-méthanol (98-2 en volume). On concentre à sec les fractions réunies du dernier mélange éluant. On obtient 3 g (83%) de N-acétoxy N-[[bis(chloro-4 phényl)-4,5 oxazolyl-2]-7 heptyl-2] acétamide sous la forme d'une huile incolore utilisée dans la réaction ultérieure.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz à 333°K) :

1,18 (d, J=7, -CH₃);
2,01 et 2,21 (2s, CH₃-CO-N-OCOCH₃);
2,83 (t, J=7,5, -N=C-CH₂);
4,55 (mt, >N-CH<).

EXEMPLE D'UTILISATION 11

On dissout l'huile obtenue à l'exemple d'utilisation 6 dans 20 cm³ d'acide acétique avec 4,3 g d'anhydride acétique. La solution est chauffée 2 heures à 100°C. On concentre à sec sous pression réduite à 60°C. On ajoute au résidu 50 cm³ d'eau et 100 cm³ d'oxyde de diéthyle, agite 1 heure et décante. On lave les extraits organiques par 4 fois 30 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre à sec. On chromatographie l'huile obtenue sur une colonne de 2 cm de diamètre, contenant 30 g de gel de silice (50 à 200 µ). On élue par 0,4 litre d'un mélange à parties égales (vol/vol) d'oxyde de diisopropyle et d'acétate d'éthyle, en recueillant des fractions de 20 cm³. On concentre à sec les fractions comprises entre 0,2 et 0,4 litre. On obtient une huile qui cristallise dans 30 cm³ d'oxyde de diisopropyle. On obtient 2,2 g (82%) de N-acétoxy N-[(chloro-4 phényl)-4 (méthoxy-4 phényl)-5 oxazolyl-2]-6 hexyl) acétamide, sous la forme de cristaux blancs fondant à 80°C.

A une solution de 1,4 g de N-acétoxy N-[(chloro-4 phényl)-4 (méthoxy-4 phényl)-5 oxazolyl-2]-6 hexyl) acétamide dans 40 cm³ de méthanol on ajoute 20 cm³ d'ammoniaque à 33%. On agite le mélange 2 heures à 20°C. Après évaporation sous pression réduite, on ajoute au résidu 10 cm³ d'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle (2 fois 40 cm³). On lave les extraits organiques réunis avec 3 fois 30 cm³ d'eau et 20 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre à sec. Le résidu huileux obtenu cristallise dans 30 cm³ d'oxyde de diisopropyle. On obtient 1 g (78%) d'acide N-[(chloro-4 phényl)-4 (méthoxy-4 phényl)-5 oxazolyl-2]-6 hexyl) acétohydroxamique, sous la forme de cristaux blancs fondant à 74°C.

EXEMPLE D'UTILISATION 12

Selon les conditions définies dans l'exemple d'utilisation 5, on traite 4 g d'oxalate acide de N-[(diphényl-4,5 oxazolyl-2)-6 hexyl] hydroxyl-amine, avec 50 cm³ d'acide acétique et 5,4 g d'anhydride acétique. Le produit, après traitement, est chromatographié sur une colonne de 2 cm de diamètre contenant 25 g de gel de silice (50 à 200 µ). On élue avec 0,24 litre d'un mélange d'oxyde de diisopropyle-acétate d'éthyle (85-35 en volume) en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions comprises entre 60 et 240 cm³ sont concentrées à sec. On dissout le résidu (3,5 g) dans 50 cm³ de méthanol contenant 10 cm³ d'ammoniaque à 33%, puis on agite le mélange pendant 2 heures à 20°C. Le produit, après traitement, est chromatographié sur une colonne de 2 cm de diamètre contenant 20 g de gel de silice (50 à 200 µ). On élue, en recueillant des fractions de 20 cm³, par 0,24 litre d'acétate d'éthyle. On concentre à sec sous pression réduite (0,2 kPa) les fractions comprises entre 0,1 et 0,24 litre. On obtient ainsi 1,9 g (70%) d'acide N-[(diphényl-4,5 oxazolyl-2)-6 hexyl] acétohydroxamique, sous la forme d'une huile jaunâtre.

Spectre de RMN du proton (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm, et J en Hz) :

2,1 (s, -COCH₃);
2,85 (mt, -N=C-CH₂);

3,62 (mt, N-CH₂);
8,6 et 9,4 (2mf, >N-OH des deux rotamères).

EXEMPLE D'UTILISATION 13

5

Selon les conditions (temps et température) définies dans l'exemple d'utilisation 6, on traite 3 g d'oxalate acide de N-[(diphényl-4,5 oxazolyl-2)-6 hexyl] hydroxylamine en solution dans 30 cm³ de tétrahydrofurane et 30 cm³ d'eau contenant 1,85 g de carbonate de potassium par 0,83 g de chlorure d'isobutyryle dissous dans 2 cm³ de tétrahydrofurane. On chromatographie le produit de la réaction, isolé selon l'exemple d'utilisation 8
10 cité, sur une colonne de 1,6 cm de diamètre, contenant 20 g de gel de silice (50 à 200 µ). On élue par 0,2 litre de dichlorométhane puis par 0,7 litre d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90-10 en volume), en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions du dernier mélange éluant sont concentrées à sec sous pression réduite (0,2 kPa). On obtient 1,9 g (66%) de N-[(diphényl-4,5 oxazolyl-2)-6 hexyl] N-hydroxyisobutyramide, sous la forme d'une huile jaunâtre.

15

Spectre de RMN du proton (200 MHz, CDCl₃ plus quelques gouttes de CD₃OD d₄, δ en ppm et J en Hz) :
1 (d, J=6,5, -CH-(CH₂)₂);
2,75 (t, J=7,5, -N=C-CH₂);
3,06 (mt, >N-CO-CH<);
3,5 (t, J=7, >N-CH₂).

20

EXEMPLE D'UTILISATION 14

Selon l'exemple d'utilisation 7, on agite à 110°C pendant 3 heures, 3 g d'oxalate acide de N-[(diphényl-4,5 oxazolyl-2)-5 pentyl] hydroxylamine, dans 50 cm³ d'acide acétique contenant 3,8 g d'anhydride acétique.
25 Après traitement, on chromatographie l'huile obtenue sur une colonne de 2 cm de diamètre, contenant 20 g de gel de silice (50 à 200 µ). On élue, par 0,85 litre d'acétate d'éthyle, en recueillant des fractions de 50 cm³. On concentre à sec les fractions comprises entre 0,15 et 0,85 litre. On dissout le résidu (2,5 g) dans 50 cm³ de méthanol contenant 10 cm³ d'ammoniaque à 33%, puis agite le mélange pendant 2 heures à 20°C. Après traitement, selon l'exemple d'utilisation 9, le résidu huileux est chromatographié sur une colonne de 2 cm de diamètre, contenant 20 g de gel de silice (50 à 200 µ). On élue, en recueillant des fractions de 50 cm³, par 0,6
30 litre d'acétate d'éthyle. On concentre à sec sous pression réduite (0,2 kPa), les fractions comprises entre 0,1 et 0,6 litre. On obtient 1,4 g (63%) d'acide N-[(diphényl-4,5 oxazolyl-2)-5 pentyl] acétohydroxamique sous la forme d'une huile incolore.

35

Spectre de RMN du proton (200MHz, DMSO d₆ plus quelques gouttes de CD₃COOD d₄, δ en ppm et J en Hz) :
1,98 (s, >N-COCH₃);
2,84 (t, J=7,5, -N=C-CH₂);
3,52 (t, J=7, >N-CH₂).

40

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques constituées par un produit de formule générale (I), ou un sel, éventuellement en association avec tout autre produit compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie parentérale, orale, rectale ou topique.

45

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inerts, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

50

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des émulsions pharmaceutiquement acceptables, des solutions, des suspensions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inerts tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

55

Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer le propylène-glycol, un polyéthylène-glycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, et des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, émulsifiants ou dispersants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles

qui seront dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui peuvent contenir, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao ou la suppo-cire.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, ou des lotions.

En thérapeutique humaine, les produits selon l'invention peuvent être particulièrement utiles dans le traitement des maladies d'origine inflammatoire. Ils peuvent donc s'avérer très utiles en pathologie ostéoarticulaire dans le traitement de l'arthrite, de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite, de la goutte, de l'arthrose, de la chondrocalcinose, ainsi que dans d'autres pathologies inflammatoires touchant les poumons, les voies digestives (colite ulcéreuse, inflammation hépatique, cirrhose, maladies du colon, maladie de Crohn), la peau (psoriasis, herpès, acné, érythème, eczéma, dermatites), les yeux, les voies nasales, la cavité buccale et les dents. Ils peuvent également être utilisés dans les traitements des allergies nasales et bronchiques (asthme). Les produits selon l'invention peuvent aussi être utiles dans les traitements des inflammations liées à la mise en place d'implants, en améliorant leur compatibilité avec le tissu environnant. Ils peuvent également jouer un rôle dans l'immunorégulation (maladies auto-immunes), l'ischémie et la reperfusion (cardiaque notamment).

Ces produits exercent aussi un effet bénéfique dans le traitement de l'hyperthermie et de la douleur.

Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Pour un adulte elles sont généralement comprises entre 500 mg et 2 g par jour par voie orale. D'une manière générale, le médecin déterminera la dose qu'il estime la plus appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

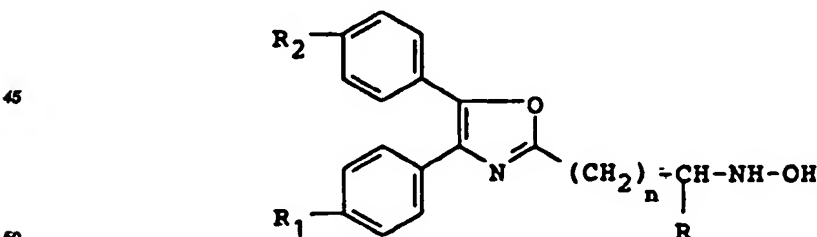
EXEMPLE

On prépare selon la technique habituelle, des comprimés de produit actif ayant la composition suivante :

- Oxalate acide de N-([bis(méthoxy-4 phényl)-4,5	
oxazolyl-2]-6 hexyl) N-hydroxylamine	100 mg
- amidon	332 mg
- silice	120 mg
- stéarate de magnésium	12 mg

Revendications

1 - Nouveau dérivé de l'oxazole de formule générale :



dans laquelle :

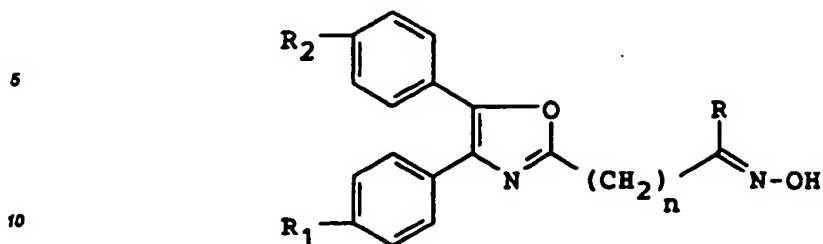
R est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone,

R₁ et R₂ sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène, ou des radicaux alcoyloxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, et n égale 3 à 6,

ainsi que leurs sels et, lorsqu'ils existent, leurs isomères et leurs mélanges.

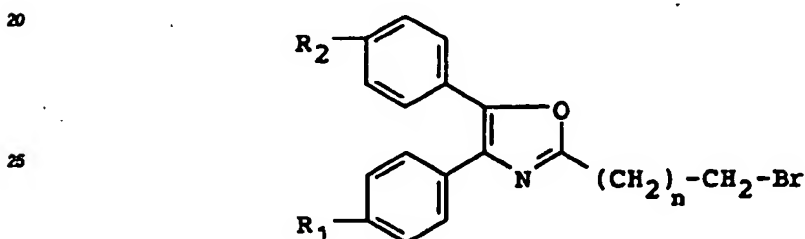
2 - Procédé de préparation d'un dérivé de l'oxazole selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on

réduit l'oxime de formule générale:

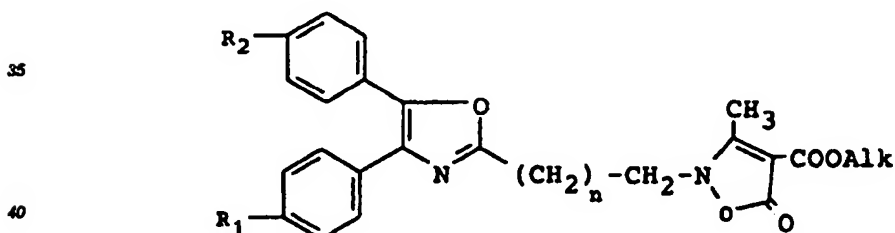


15 dans laquelle R_1 , R_2 , R , et n sont définis comme dans la revendication 1, par toute méthode connue qui n'altère pas le reste de la molécule, par toute méthode connue qui n'altère pas le reste de la molécule, puis transforme éventuellement le produit obtenu en son sel.

3 - Procédé de préparation d'un dérivé de l'oxazole selon la revendication 1, pour lequel R est un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on effectue l'alkylation du sel de sodium du méthyl-3 hydroxy-5 isoxazolecarboxylate-4 d'alcyle par un dérivé de l'oxazole de formule générale :

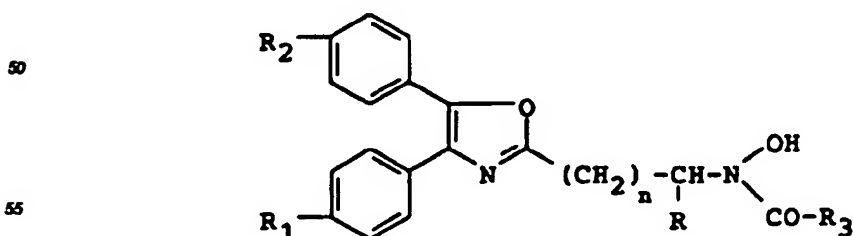


30 dans laquelle R_1 , R_2 et n sont définis comme dans la revendication 1, puis hydrolyse en milieu acide le produit ainsi obtenu, de formule générale :



45 dans laquelle R_1 , R_2 , et n sont définis comme dans la revendication 1 et Alk représente un radical alcyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone, puis transforme éventuellement le produit obtenu en son sel.

4 - Utilisation d'un produit selon la revendication 1, pour la préparation d'un dérivé de l'oxazole de formule générale :



dans laquelle R , R_1 , R_2 et n sont définis selon la revendication 1 et R_3 représente un radical amino ou alcyle

contenant 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ainsi que leurs sels et, lorsqu'ils existent, leurs isomères et leurs mélanges.

5 5 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon la revendication 1, à l'état pur ou sous forme d'association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 92 40 1527

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A	FR-A-2 081 532 (ISTITUTO FARMACOLOGICO SERONO S.P.A.) * revendications *	1,5	C07D263/32 A61K31/42
A	FR-A-2 085 675 (ISTITUTO FARMACOLOGICO SERONO S.P.A.) * revendications *	1,5	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C07D
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 21 AOÛT 1992	Examineur HENRY J.C.
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : article-plus technologique O : divulgation non écrite F : document intermédiaire</p> <p>Y : théorie en principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>Δ : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 150 (01/89) (FR)